

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1067 号	氏 名	岡 田 な ぎ さ
論文審査担当者	主 査 竹 下 敏 一 副 査 伊 藤 研 一 ・ 石 塚 修		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>ASC は、アポトーシス、自然免疫において重要な役割がある。一方、種々の悪性腫瘍細胞において ASC 遺伝子はメチル化され、がんの進展との関連が示唆されているが、浸潤転移における ASC の役割については不明である。今回、マウス悪性黒色腫細胞株の ASC 発現を抑制し、ASC ががんの進展にどのように働いているのかを調べた。</p> <ol style="list-style-type: none">1. BL16BL6 細胞に shASC を導入し作成した ASC ノックダウン細胞（以下 shASC 細胞）は、コントロール細胞と比較し細胞増殖には差が見られなかったが、肺転移能は亢進した。このため転移形質に着目し実験をおこなった。2. shASC 細胞は、コントロール細胞に比べ、運動性が亢進した。液性因子の関与は低いと考えられた。浸潤アッセイでも、shASC 細胞は浸潤能が亢進していた。接着能に差は見られなかった。3. shASC 細胞はコントロール細胞とは細胞形態が異なっており、アクチンのドット様構造が目立って見られた。4. 浸潤突起形成アッセイでは、shASC 細胞で浸潤突起が多く観察された。B16F10 細胞、チオグリコレート誘導マウス腹腔マクロファージにおいても同様であった。以上より、ASC 発現抑制は、細胞運動能、浸潤突起形成、浸潤能を亢進することが分かった。5. 細胞運動、浸潤での重要なシグナル伝達分子である Src との関係について調べた。shASC 細胞では、Src のリン酸化が增强しており、FAK、Erk1/2 のリン酸化も增强していた。Src 阻害剤を作用させると、shASC 細胞で細胞運動能、浸潤突起形成がより強く阻害された。以上より、ASC の発現が抑制されると、Src、FAK、Erk のリン酸化を介し、細胞運動能や浸潤能が亢進することが分かった。6. カスパーゼ 8 は Src により Tyr380 がリン酸化されると細胞運動に関与すると報告されており、また、カスパーゼ 8 の DED は PYD を介して ASC と結合することが報告されているため、カスパーゼ 8 との関連性について調べた。カスパーゼ 8 阻害剤は shASC 細胞の細胞運動を阻害した。また、shASC 細胞では、Tyr380 のリン酸化がコントロール細胞に比べ增强したが、阻害剤により抑制された。以上より、ASC 存在下では ASC とカスパーゼ 8 が結合することで Src のカスパーゼ 8 への接近を抑制し、逆に、ASC が欠損すると Src のカスパーゼ 8 への接近を容易にし Tyr380 がリン酸化され、細胞運動が亢進することが示唆された。 <p>以上より、ASC 発現が抑制されると、細胞骨格が変化し、Src、FAK、Erk、カスパーゼ 8 を介し、細胞運動能、浸潤突起形成、浸潤能が亢進し、がんの悪性度が増すということが明らかとなった。主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			