

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1133 号	氏 名	松 村 富 穂
論文審査担当者	主 査 瀧 伸 介 副 査 樋 口 京 一・竹 下 敏 一		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>がんの遊走や浸潤に関与するアクチン束化タンパク質である fascin1 の発現はがん患者の予後や生存と相関しており、がん治療の標的分子として期待されている。一方で fascin1 がウイルス感染においても重要な役割を果たすことが報告された。アクチン細胞骨格の再編成によりウイルスセンサーである RIG-I の局在が変化し、IFN-β の産生を誘導するという報告ががん細胞にてなされていることと合わせ、ウイルスセンサーである RIG-I シグナル伝達に対する fascin1 の役割をヒト結腸癌細胞株 DLD-1 にて検討した。</p> <p>DLD-1 細胞にレトロウイルスで形質導入された shRNA を用いて fascin1 の発現を欠損させウイルス感染を擬する二重鎖 RNA、即ち poly(I:C) が惹起する反応に関し、細胞遊走・浸潤アッセイ、Real-time PCR、ウエスタンブロッティング、フローサイトメトリー、ルシフェラーゼアッセイ及び共免疫沈降法を用いて対照細胞との間で比較検討を行った。</p> <p>その結果、次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. fascin1 を欠損した DLD-1 細胞は対照細胞と比較して細胞遊走・浸潤能が有意に低下した。2. fascin1 を欠損した DLD-1 細胞は対照細胞と比較して細胞内 poly(I:C) 投与による IFN-β、IP-10、RIG-I、MDA-5、IRF-7 の mRNA 発現増強が認められた。3. fascin1 を欠損した DLD-1 細胞は対照細胞と比較して IRF-3 のリン酸化及び二量体化の亢進が認められた。4. HEK293T 過剰発現系を用いたルシフェラーゼアッセイ及び共免疫沈降により fascin1 は IKKϵ のキナーゼドメインと結合が認められ、その相互作用は RIG-I シグナル依存的に結合した。5. fascin1 の欠損のみでは対照細胞と増殖に差は認められないが、poly(I:C) の細胞内導入により細胞増殖の顕著な抑制が生じ、これは細胞死の増大と一致していた。細胞遊走・浸潤においては、fascin1 の欠損のみによっても抑制されたが、poly(I:C) によってより強い抑制が引き起こされた。6. IFN-β 刺激による IFN シグナルにおいて、STAT1 の Tyr-701 のリン酸化は fascin1 欠損細胞と対照細胞で差が認められなかったが、Ser-727 のリン酸化の亢進が fascin1 欠損細胞で増強された。しかしながら、IFN シグナルにおける fascin1 の役割については更なる研究が必要である。 <p>これらの結果より、fascin1 は細胞遊走や浸潤の制御のみならず RIG-I シグナル経路の下流にある IKKϵ と相互作用することで IFN-β の産生を抑制していることが明らかとなり fascin1 の免疫制御システムへの関与が明らかとなった。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値のあるものと認めた。</p>			