

氏名	小林 正彦
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3247 号
学位授与の日付	平成18年9月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Heparanase regulates esophageal keratinocyte differentiation through nuclear translocation and heparan sulfate cleavage (ヘパラーゼは核内移行し核内のヘパラン硫酸鎖を分解することで食道正常上皮初代培養細胞の分化を調節する)
論文審査委員	教授 吉野 正 教授 保田 立二 助教授 坂口 孝作

#### 学位論文内容の要旨

ヘパラーゼは、ヘパラン硫酸 (HS) 鎖を特異的に分解する酵素で、腫瘍の浸潤への関与が知られている。しかし、これまでに我々はその核内での発現及び分化への関与を示唆してきた。今回食道正常上皮及び食道正常上皮初代培養細胞を用い、ヘパラーゼの分化への関与について検討を行った。培養細胞をカルシウム及び三次元培養にて分化を誘導し、ヘパラーゼ、HS 鎖の発現及び分化マーカーの発現への関与を検討した。培養細胞の分化過程で、ヘパラーゼは核内への移行を認め、それに伴い、核内の HS 鎖の発現低下を認めた。この HS 鎖の低下はヘパラーゼ酵素活性阻害剤にて抑制され、同時に、分化マーカーの発現も抑制された。食道正常上皮では核内の HS 鎖はヘパラーゼの発現範囲にて徐々に消失を認め、分化マーカーの発現への関与が示唆された。食道正常上皮ではヘパラーゼは核内の HS 鎖の分解に関与しており、その分解が分化に関与することが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究はヘパラーゼの食道細胞での発現を組織学的に、また、培養細胞を用いて検討したものである。

培養細胞をカルシウム及び三次元培養にて分化を誘導し、ヘパラーゼ、HS 鎖の発現と分化マーカーの発現との関与を検討した。その結果、培養細胞の分化過程でヘパラーゼは核への移行があり、それに伴い核内の HS 鎖の発現低下が観察された。この HS 鎖の低下はヘパラーゼ酵素阻害剤にて抑制され、同時に分化マーカーの発現も抑制された。食道正常上皮では核内の HS 鎖はヘパラーゼの発現範囲では徐々に消失し、分化マーカーの発現への関与が示唆された。以上のように食道正常上皮ではヘパラーゼは核内の HS 鎖の分解に関与しており、その分解が分化に関係しているという結果が得られた。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、ヘパラーゼについて重要な知見を得たものと評価される。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。