

氏名 山本 健一
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 4708 号
学位授与の日付 平成25年 3月25日
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 DOCK7 is a critical regulator of the RAGE-Cdc42 signaling axis that induces formation of dendritic pseudopodia in human cancer cells
(細胞遊走能に関わるRAGE膜直下信号伝達機構の解析—RAGE細胞質領域結合タンパク質DOCK7の発見—)

論文審査委員 教授 竹居 孝二 教授 大内 淑代 准教授 大橋 俊孝

学位論文内容の要旨

RAGE 受容体は AGE、S100 タンパク質ファミリー、アミロイドβなど様々なリガンドを持ち、下流に多様な信号を伝達する事が知られている。また、これら信号はがんの発生、進展にも大きく関与する事も報告されているが、RAGE 膜直下での信号伝達機構においては未だ不十分であった。

今回我々は、RAGE 細胞質領域に結合する small GTPase 活性化因子、DOCK7 を新規に同定し、これが Cdc42 の活性を制御する事で細胞形態変化・遊走能の亢進に関わることを見出した。

DOCK7 は MS 解析によって RAGE 細胞領域に結合するタンパク質として同定し、RAGE と免疫沈降を行うと DOCK7 のバンドが検出できた。細胞に RAGE を強制発現させると過剰な仮足形成を伴う細胞形態になる事が確認出来るが、この細胞に DOCK7 の siRNA を導入すると仮足の数・長さ共に減少した細胞形態となり、細胞運動、浸潤能とも顕著に抑制された。また、RAGE 過剰発現によって増加していた Cdc42 の活性も DOCK7 の siRNA により抑制された。

これらの結果より、RAGE 膜直下では、DOCK7 が RAGE 細胞質領域にリクルートされ、これが Cdc42 を活性化させることで細胞形態を著しく変化させ、細胞運動制御に関わる事が明らかとなった。

論文審査結果の要旨

Rage 受容体は多様なリガンドを持ち、Rage 受容体から下流へ多彩な細胞内シグナルが伝達され、がんの発生や進展に関与するものも知られている。本研究では、Rage 受容体の特異的結合タンパクとして同定された DOCK7 について、その機能を解析した。PC-3 細胞、MCF 7 細胞、U-87MG 細胞に RAGE 受容体を強制発現させると、cdc42 が活性化されて著明なフィロポディア形成が観られるが、DOCK7 の RNAi ノックダウンにより、この現象が抑えられた。さらに、DOCK7 のノックダウンにより、細胞走化性の減少、活性型 cdc42 の減少を認めた。これらの結果から、Rage 受容体から cdc42 活性化に至るシグナル伝達経路において、DOCK7 が介在することを明らかにした。

本研究は、がんの発生と進展の分子機構について新しい知見を示した点で価値ある業績である。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。