




# 琉球大学学術リポジトリ

## 低分子量G蛋白質Rap2の標的キナーゼによる扁平上皮癌細胞の表現型変化

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学 公開日: 2014-06-13 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Ulziikhishig, Enkhbaatar, ウルジーヒッシング, エンヘバートル メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/29028">http://hdl.handle.net/20.500.12000/29028</a>

(別紙様式第 7 号)

## 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

報告番号	課程博 * 第 号 論文博	氏名	Enkhbaatar Ulziikhishig
		審査日	平成 26 年 2 月 28 日
論文審査委員		主査教授	山本秀幸 
		副査教授	岸本英博 
		副査教授	渡部久実 
(論文題目)			
Phenotypic changes in a squamous cell carcinoma cell line induced by an effector kinase of a small G protein Rap2 (低分子量 G 蛋白質 Rap2 の標的キナーゼによる扁平上皮癌細胞の表現型変化)			
(論文審査結果の要旨)			
1. 研究に至る背景と目的			
Rap2 は癌遺伝子産物 Ras の類縁分子であるが、著者らの講座では Ras でなく Rap2 のみにより制御される標的キナーゼとして TNIK (Traf2- and Nck-interacting kinase) を同定している。今回著者らは、TNIK と癌細胞の表現型の関係を明らかにすることを目的に解析を行った。			
2. 研究内容			
扁平上皮癌細胞株にレトロウイルスで遺伝子導入し Tet-Off システムで HA-TNIK の発現を制御できる細胞株を複数作成しており今回は敷石状細胞のコロニーを形成する株を使用した。			
HA-TNIK 発現コロニーを抗 HA 抗体と抗 E-カドヘリン抗体で免疫蛍光染色し、共焦点顕微鏡観察すると、HA-TNIK と E-カドヘリンは共に細胞間接着装置レベルに濃縮したことから、TNIK は E-カドヘリンによる接着結合 (adherens junction, AJ) 近傍に局在する可能性が高い。			
HGF 刺激によるコロニー分散試験では、発現コロニーは分散したが、非発現コロニーでは、辺縁細胞が遊走細胞先端端様のアクチン再編成を示したものの、細胞間接着が解除されず分散はしなかった。なお HGF による MAP キナーゼ Erk の活性化に差はなかった。また、細胞剥離エリアへの遊走修復試験では、非発現細胞は細胞間接着が解除されず細胞遊走が遅延した。			
そこで、一時的に Ca <sup>2+</sup> 依存性 E-カドヘリン機能を抑制して細胞間接着装置を破壊してから再構成過程を観察したところ、非発現コロニーで再構成が先行し、発現コロニーではエンドサイトーシスされた E-カドヘリンの細胞膜リサイクリングと AJ 再構成が遅延した。著者らは Rap2 がリサイクリング小胞で TNIK を制御することを報告しており、TNIK がリサイクリングを負に制御して細胞間接着を柔軟に解除させると考えると、他の実験結果も説明しうる。			
一方、著者らはプロテオミクス解析で、TNIK による Rho ファミリー G 蛋白質抑制因子 Rho GDI $\alpha$ の発現抑制も見出し報告しており、TNIK が Rho GDI $\alpha$ を介して AJ を調節するとの説明も可能である。以上、TNIK は AJ を負に制御して癌細胞の表現型を修飾する可能性が高い。			
3. 研究の意義と学術的水準			
本研究は、著者らが独自に同定した Rap2 特異的標的キナーゼ TNIK の癌細胞表現型への影響の一端を明らかにしたものであり、有意義で高い水準にある研究と考えられる。			
以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。			

- 備 考
- 1 用紙の規格は、A 4 とし縦にして左横書きとすること。
  - 2 要旨は 800 字～1200 字以内にまとめること。
  - 3 \*印は記入しないこと。