

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 町野 正明

論 文 題 目

Dermatan sulphate is an activating ligand of anaplastic lymphoma kinase

(デルマタン硫酸は未分化リンパ腫キナーゼの活性化リガンドである)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 葛谷 雅文

名古屋大学教授

委員 勝野 雅央

名古屋大学教授

委員 齋藤 竜太

名古屋大学教授

指導教授 今釜 史郎

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) は、受容体型チロシンキナーゼファミリーに属する I 型膜貫通型タンパク質であり、その細胞内チロシンキナーゼ活性は、特定のリガンドによる受容体クラスター化によって増強される。表面プラズモン共鳴 (SPR) 分析、Western blotting 法、免疫細胞化学的分析、免疫沈降法を用いてデルマトン硫酸 (DS) が ALK のリガンドであるか検証した。SPR 分析にて DS は ALK の N 末端領域 (NTR) と相互作用を認めた。Western blotting 法にて DS 四糖 (dp4) より長い糖鎖は、ALK の自己リン酸化を用量依存的に誘導した。免疫細胞化学的分析にて、神経芽細胞腫細胞株 NB-1 に DS dp16 投与することでリン酸化 ALK のシグナル亢進を確認した。DS dp16 および天然 DS は、完全長の ALK を活性化したが、一貫して NTR を欠く短縮型 ALK を活性化しなかった。これらの結果から、ALK 上の NTR が DS の結合部位であることが示され、DS が ALK の新しいリガンドであることが証明された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ALK はいくつかの **signaling pathway** において細胞の生存と増殖に関わることが示されており、胚期および出生後期に発生中のニューロンのサブセットで発現すると報告されている。
2. ALK は中枢神経系と末梢神経系の両方で発現する。また非小細胞肺癌、B 細胞リンパ腫、甲状腺癌、神経芽細胞腫などの他の融合タンパク質、発癌性ドライバーとしても確認されている。
3. ALK チロシンキナーゼ阻害剤は悪性腫瘍に対して臨床応用されており、腫瘍縮小効果を認める。副作用として視覚異常、悪心・嘔吐、下痢、便秘、浮腫、疲労、めまい、味覚異常、食欲減退があり、特にしびれ・脱力といった神経障害を認め、ALK が神経系に発現することに起因すると考えられる。
4. ALK チロシンキナーゼ阻害剤を後根神経節 DRG 初代培養ニューロンに投与すると軸索伸長は抑制され、反対に ALK の活性化を促すアゴニストを投与するとニューロンの軸索伸長は促進された。よって ALK は神経軸索の伸長効果を示し、今後神経再生への応用が期待される。
5. DS はデコリンやバイグリカンなどのコアタンパク質に結合しプロテオグリカンとして複合体を形成しており、皮膚、血管、骨、神経系に多く存在している。DS には、凝固・線溶系、心血管疾患、発癌、感染、線維症、外傷治癒における役割があることが報告されている。

本研究は、DS は ALK の NTR と直接相互作用し、DS 四糖は ALK の活性化に十分な誘導能を示すという新たな知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有する者と評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第	号	氏 名	町野 正明
試験担当者	主査 葛谷 雅文		副査 <sub>1</sub> 勝野 雅央	
	副査 <sub>2</sub> 齋藤 竜太		指導教授 今釜 史郎	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) の発生学における発現時期について</li><li>2. ALK の生体組織における発現部位について</li><li>3. ALK チロシンキナーゼ阻害剤の副作用の特徴について</li><li>4. 神経系における ALK の生理機能について</li><li>5. デルマタン硫酸の生体組織における発現部位とその役割について</li></ol> <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、整形外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				

## 学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号	氏 名	町野 正明
試験担当者	主査 葛谷 雅文	副査 <sub>1</sub> 勝野 雅央	
	副査 <sub>2</sub> 齋藤 竜太	指導教授 今釜 史郎	
(学力審査の結果の要旨)			
<p>名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。</p>			