

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 **Mohammed Ahmed Mohammed Mansour**

論 文 題 目

SATB2 suppresses the progression of colorectal cancer cells via inactivation of MEK5/ERK5 signaling

(SATB2 は MEK5/ERK5 シグナルを不活性化することで大腸がん細胞の浸潤を抑制する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

木村 宏 

委員

名古屋大学教授

豊岡伸哉 

委員

名古屋大学教授

藤本 豊士 

指導教授

名古屋大学教授

徳川道成 

論文審査の結果の要旨

Special AT-rich sequence binding protein 2 (SATB2)は神経や骨の発生、そして顔面形成などに関わり、多くの種で保存されている転写因子である。またSATB2は nuclear matrix attachment region (MAR)と呼ばれる部位に結合し、クロマチンの構造を変化させることで遺伝子の発現に変化を及ぼしている。最近の研究から、SATB2が高発現した大腸がんや喉頭がんの患者の予後は良好であることが分かっている。しかしながら、SATB2が細胞レベルにおいて、癌の抑制機能を持つかは明確ではない。本研究において我々は、SATB2の強制発現が大腸癌細胞にどのような影響を及ぼすかを検討した。SATB2の発現により、癌細胞の増殖、浸潤、運動は抑制された。Extracellular signal regulated kinase 5 (ERK5)は様々な癌において悪性化に関与していることが知られている。SATB2の発現はERK5の活性を抑制し、ERK5の恒常的な活性化は、SATB2を発現した細胞の増殖、浸潤、運動を亢進させた。我々の結果は、SATB2がERK5の活性阻害を介して癌の悪性化を抑制するという新たな経路があることを示している。

1. ヒトにおいて、染色体 2q33.1 領域の欠損による SATB2 のハプロ不全が断裂口蓋、高口蓋、顔面異形、知的障害などに関係している。しかし SATB2 は直腸結腸がん(CRC)において発現誘導されている miRNA-31 や miRNA-182 を直接標的とする。従ってこれらの miRNA が発現誘導されている CRC では SATB2 は発現抑制されていると考えられる。
2. SATB2 が発現している唯一の表皮細胞は下部消化管由来の腺上皮細胞である。従って直腸結腸がんは SATB2 との関連が最も顕著ながんである。
3. 我々の行ったマイクロアレイの結果から、SATB2 の発現により ERK を脱リン酸化する DUSP10 や PPM1A のような MAPK 脱リン酸化酵素の値が上昇した。その後、古典的 MAPK 経路の解析を行い、我々は SATB2 発現が ERK5 を活性化する、ERK5 のキナーゼドメインの活性領域内の T-E-Y モチーフに存在するスレオニン、チロシンのリン酸を抑制できることを見出した。
4. 現在までに両者に直接関係があるという報告はなされていない。しかし ERK5 はアクチン骨格のリモデリングを誘導し、細胞移動、浸潤突起の形成、浸潤に必要なアクチン由来の細胞膜突起形成を促進することが報告されている。同様に Palladin は浸潤突起形成に必須なアクチン結合タンパク質として見出されている。
5. これまでの報告から SATB2 は頭蓋顔面パターンニング、脳発生、骨芽細胞分化など複数の機能をもつことが明らかになっている。マウスにおいて SATB2 を欠失させると下顎の切断、鼻上顎骨の短縮、舌骨の奇形、口蓋断裂といった複数の頭蓋顔面異常を生じることが報告されている。さらに SATB2 は発生過程における重要な機能も有しており、SATB2 はプレ B 細胞に豊富に発現しており、エンハンサー領域近傍の MAR 配列に結合することでイムノグロブリン mu 遺伝子の発現を制御している。

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ものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	Mohammed Ahmed Mohammed Mansour
試験担当者	主査	木村 宏	豊西 伸哉	藤本 豊
	指導教授	荒川 道成		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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"> 1. なぜSATB2は直腸結腸がん(CRC)において発現抑制を受けていると考えるのか。 2. この遺伝子はCRCに明らかに関連しているのか。 3. SATB2とERK5の関係はどのようにチェックしたのか。 4. アクチン結合タンパク質PalladinとERK5パスウェイに関係はあるか。 5. 正常細胞におけるSATB2の機能は何か。 <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、腫瘍生物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>				