

別紙 1-1

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 陸 大輔

論 文 題 目

Tyrosine Phosphorylation of an Actin-Binding Protein Girdin
Specifically Marks Tuft Cells in Human and Mouse Gut

(アクチン結合タンパク Girdin のチロシンリン酸化はヒトおよびマウスの消化管タフト細胞を特異的に標識する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

岡島 徹也 


名古屋大学教授

委員

小寺 泰弘 

名古屋大学教授

委員

徳 藤 秀義 

名古屋大学教授

指導教授

柳野 正人 

論文審査の結果の要旨

タフト細胞は、哺乳類消化管に散在する比較的少数の上皮細胞で頂端に微細な毛の密集した特徴的な構造(タフト;房)を持つ。従来、Villin、Phalloidin、Cox2、DCLK1などがタフト細胞の分子マーカーとして使われてきたが、これらのマーカーは特異性や感度が低く、さらに細胞内の一部しか染めないためこれらを用いてタフト細胞の研究をする上で種々の制約があった。

我々は2005年F-actin結合タンパクとしてGirdinを同定した。その後、このタンパクの1798番目のチロシン(Y1798)のリン酸化状態だけを特異的に検出する抗体(pY1798抗体)を開発した。この抗体を用いたマウス空腸の免疫染色でタフト細胞に酷似した細胞を見いだした。今回我々はY1798のリン酸化がヒトおよびマウスの消化管タフト細胞を特異的に標識するかどうかを検証した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 電子顕微鏡解析、組織学的解析により pY1798 抗体は哺乳類消化管での新しいタフト細胞マーカーである。この発見には、新規マーカー同定という意義を超えた科学的価値がある。それはタフト細胞の特徴が、Girdin の発現状態でなく、Girdin のリン酸化状態だという点である。実際 Girdin を発現している吸収上皮では Girdin が全くリン酸化していないのに、隣接したタフト細胞においては極めて高いレベルにリン酸化しており、その対比は真に二値的(全か無か)であった。チロシンリン酸化は、何らかのチロシンキナーゼがタフト細胞において特異的に活性化していることを示唆する。しかし、その意義に関してはまだ不明であり今後の検討課題である。
2. pY1798 陽性のタフト細胞は食道を除く胃・十二指腸・小腸・大腸といった消化管でヒトおよびマウス組織で確認できた。また、胆嚢や胆管(肝内胆管・総胆管)といった胆道や膵管の上皮でも確認された。文献的にはヒトおよびマウス以外にもいろいろな動物で確認されている。
3. タフト細胞にはまだ説明されていない特徴(決して隣り合わない、細胞頂部が周囲の細胞に絞り込まれている、細胞底部が基底膜からしばしば外れて核位置が内腔側に偏位している)がある。機械的張力、例えば上皮の過密が引き起こす剰余圧力によるチロシンキナーゼ活性化機構が存在し吸収上皮からタフト細胞への変換を引き起こす可能性もある。今後、pY1798 抗体を用いてタフト細胞の機能が解明されていくと考える。

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	陸 大輔
試験担当者	主査	岡島徹也	小奇泰弘	谷崎秀実
	指導教授	柳野正人		
(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"> 1. タフト細胞でGirdinがリン酸化している意義について 2. タフト細胞の存在する臓器について 3. タフト細胞の機能について 				
<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>				