

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 江崎 寛季

論 文 題 目

The Daple-CK1 ϵ complex regulates Dvl2 phosphorylation and canonical Wnt signaling

(Daple-CK1 ϵ 複合体が Dvl2 のリン酸化と古典的 Wnt シグナル経路を調節する)

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

近藤 豊



名古屋大学教授

委員

藤城 光弘



名古屋大学教授

指導教授

榎本 篤



論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、 β -catenin 活性を主とする古典的 Wnt シグナル経路上流の Dishvelled2 (Dvl2) のリン酸化機構の詳細を明らかにするために、Dvl2 の結合タンパク質の一つである足場タンパク質 Daple (Dishvelled-associating protein with a high frequency of leucine residues) に着目した。Daple の過剰発現によって Dvl2 の 224 番目のトレオニンがリン酸化されること、当該リン酸化がキナーゼの CK1 (Casein kinase) ϵ によって調節されることを明らかにした。加えて、当該リン酸化 (Thr224) は古典的 Wnt シグナル経路最上流因子の Wnt3a によって調節され、 β -catenin の活性を高めることを示した。Dvl のリン酸化を足場タンパク質が調節するような報告は殆どなく、本研究によって、古典的 Wnt シグナル経路の詳細な分子機構が明らかにされた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Dvl2 の 143 番目のセリンも Daple によって調節されていることを確認している。
しかし、当該リン酸化サイト (Ser143) が、Wnt3a 刺激下において野生型と Daple K.D との間で変化がなかったことから、古典的 Wnt シグナル経路に関係がないと結論づけた。Wnt5a 刺激によって当該リン酸化 (Ser143) が亢進することが報告されているため、非古典的 Wnt シグナル経路に関与すると考えられる。
2. 本リン酸化 (Thr224) には CK1 ϵ 以外に CK1 δ が関与することが報告されているが、CK1 δ と Daple の結合は確認できなかったため、本研究では CK1 ϵ のみに着目した。
3. 非刺激状態の細胞における、Daple は、一次繊毛の基底小体、細胞質及び細胞膜に局在することを確認しているが、多くの Daple 分子は細胞質に存在すると推測する。
4. 本研究によって Daple が Dvl2 のリン酸化及びそれに続く β -catenin 活性を亢進することを明らかにした。加えて、Daple は胃がん、大腸がん及び膵臓がん患者で高発現していることが分かっており、それらの結果から、古典的 Wnt シグナル経路が亢進しているがん患者群の層別化や治療方針の選択などの際に、Daple がバイオマーカーとして用いられることを期待する。

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	江崎 寛季
試験担当者	主査	岡島 徹也	副査 ₁	近藤 豊
	副査 ₂	藤城 光弘	指導教授	榎本 篤
<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. Dvl2の他のリン酸化サイトとDapleの関係性について 2. CK1ϵ以外のキナーゼと本リン酸化機構の関係性について 3. 非刺激状態におけるDapleの局在について 4. 本研究の今後の展開について <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、分子病理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>				