

博士学位論文

内容の要旨及び審査結果の要旨

第53号

2024年3月

京都産業大学

は し が き

本号は、学位規則（昭和28年4月1日文部省令第9号）第8条の規定による公表を目的とし、令和6年3月16日17日に本学において博士の学位を授与した者の論文内容の要旨及び論文審査結果の要旨を収録したものである。

学位番号に付した甲は学位規則第4条第1項によるもの（いわゆる課程博士）であり、乙は同条第2項によるもの（いわゆる論文博士）である。

目 次

課程博士

1. 坂野 健自	[博士 (経済学)]	1
2. 繆 蕾	[博士 (経済学)]	6
3. 宇田 有輝	[博士 (経済学)]	9
4. 宇賀神 希	[博士 (生命科学)]	15
5. 吉良 彰人	[博士 (生命科学)]	18

氏名（本籍）	吉良 彰人（京都府）
学位の種類	博士（経済学）
学位記番号	甲生 第9号
学位授与年月日	令和6年3月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
論文題目	細胞外小胞の形成が細胞脱落の実行を駆動する
論文審査委員	主 査 川 根 公 樹 准教授
	副 査 千 葉 志 信 教授
	〃 潮 田 亮 准教授

論文内容の要旨

消化管などを構成する上皮組織では、個体の生涯を通じて細胞のターンオーバーが高頻度でおこっており、細胞分裂により新たな細胞が供給されると共に、同等数の不要な細胞が除去されている。上皮細胞が組織から除去される細胞の終焉様式は「細胞脱落」と呼ばれる組織からの離脱である。細胞脱落は、隣接細胞との相互協調作用によって実行され、不要または有害な細胞及び細胞死をおこした細胞を除去することで組織の細胞数の調節など恒常性の維持に重要な役割を果たしている。しかし、細胞が組織からどのようにして離脱するか、すなわち細胞脱落の実行機構は、未だ不明な点が多く残されている。

本論文は、アポトーシス細胞の脱落の実行機構の解析を行い、脱落するアポトーシス細胞が細胞外小胞を形成することで組織からの離脱が駆動されるという、動物種を越えて保存された細胞脱落の実行機構を明らかにした。

まず、哺乳類上皮培養細胞とショウジョウバエの生体上皮における細胞脱落において、脱落細胞が細胞外小胞を形成すること、及び、この小胞形成は、細胞が脱落する方向とは反対側の部位で局所的におこることを見出した。続いて、脂質スクランブラーゼの働きによるホスファチジルセリンの細胞膜脂質二重層外層への局所的露出が脱落細胞での小胞の形成に関与していることを示した。そして、この過程を阻害すると、脱落細胞が組織から離脱するのに長時間を要すること、及び、組織の恒常性が妨げられることが明らかになった。さらに、この細胞外小胞は、細胞外小胞の1つであるマイクロベシクルの形成機構と同様の機構で担われていること、及び、一方で、

アポトーシス小体の特徴も持つことを明らかにした。最後に、この細胞外小胞の形成は、隣接細胞が侵入するスペースを作り出すことで細胞脱落を促進することを強く示唆した。

以上の結果より、これまでアクチン-ミオシンの動態によって説明されてきた細胞脱落の実行機構に、脱落細胞の細胞外小胞形成という新規のプレイヤーが普遍的に関与することを示し、細胞膜の動態が、脱落細胞と隣接する細胞の挙動を結びつけることにより、細胞脱落の実行に重要な役割を果たすことを明らかにした。また、本研究は、古くからその現象は知られながらも生体内での作用が明らかでなかった、アポトーシス小体の生理的意義を提示した。

論文審査結果の要旨

本学位論文は、上皮細胞などの接着細胞の細胞終焉様式である細胞脱落の実行機構を明らかにしたものである。

上皮細胞が組織から除去される細胞の終焉様式は「細胞脱落」と呼ばれる組織からの離脱である。細胞脱落は、隣接細胞との相互協調作用によって実行され、不要または有害な細胞及び細胞死をおこした細胞を除去することで組織の細胞数の調節など恒常性の維持に重要な役割を果たしているが、細胞が組織からどのようにして離脱するか、すなわち細胞脱落の実行機構は、いまだ不明な部分が多い。これを踏まえ、本学位論文では、アポトーシス細胞の脱落の実行機構の解析を行い、脱落するアポトーシス細胞が細胞外小胞を形成することで組織からの離脱が駆動されるという、動物種を越えて保存された細胞脱落の実行機構を明らかにした。

学位論文では、哺乳類上皮培養細胞とショウジョウバエの生体上皮における細胞脱落において、脱落細胞が細胞外小胞を形成すること、及び、この小胞形成は、細胞が脱落する方向とは反対側の部位で局所的におこることを見出した。続いて、脂質スクランブラーゼの働きによるホスファチジルセリンの細胞膜脂質二重層の外層への局所的露出が脱落細胞での小胞の形成に関与していることを示した。そして、この過程を阻害すると、脱落細胞が組織から離脱するのに長時間を要すこと、及び、組織の恒常性が妨げられることを報告した。さらに、この細胞外小胞は、細胞外小胞の1つであるマイクロベシクルの形成機構と同様の機構で担われている一方で、アポトーシス小体の特徴も持つことを明らかにした。最後に、この細胞外小胞の形成は、隣接細胞が侵入するスペースを作り出すことで細胞脱落を促進することを強く示唆した。

以上、本研究は、これまでアクチン-ミオシンの動態によって説明されてきた細胞脱落の実行機構に、脱落細胞の細胞外小胞形成という新規のプレイヤーが普遍的に関与することを示した点で高く評価できる。細胞膜の動態が、脱落細胞と隣接する細胞の挙動を結びつけることにより、細胞脱落の実行に重要な役割を果たすことを明らかにし、当該領域に与えるインパクトは大きい。

よって、本論文は学位論文としての基準を十分満たしており、博士の学位の授与に値すると判断した。