

氏名	金 澤 卓
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 2274号
学位授与の日付	平成13年9月30日
学位授与の要件	医学研究科外科系外科学(一)専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文題目	Distinct roles for the N- and C-terminal regions in the cytotoxicity of pierisin-1, a putative ADP-ribosylating toxin from cabbage butterfly, against mammalian cells (モンシロチョウに存在するADPリボシル化蛋白質(ピエリシン-1)の、ほ乳類細胞に対する細胞傷害活性発現における、N端およびC端領域の役割)
論文審査委員	教授 赤木 忠厚 教授 西堀 正洋 教授 佐々木 順造

### 学位論文内容の要旨

アポトーシスの研究はがん発生の予防、がん治療において、大きな意義を持つと考えられる。一方、昆虫は、高等生物と異なるさまざまな生体防御機構を持ち、未知の整理活性物質が存在する可能性がある。がんセンター研究所がん予防研究部において、モンシロチョウの体液から抽出した蛋白質(ピエリシン-1)が、ヒトがん細胞に対しアポトーシス誘導活性を持つことが見いだされた。ピエリシン-1は850アミノ酸から構成される蛋白質であり、さまざまながん細胞に対し *in vitro* で細胞傷害活性を持つが、細胞の種類により感受性に大きな差があることが明らかとなった。そこで、本研究ではこの蛋白質のほ乳類細胞に対する作用機構の解明を目的として以下の実験を行った。

ピエリシン-1ノドメイン解析により、ピエリシン-1が大きく2つの領域に分かれることを見いだした。このうちN端領域が細胞傷害に直接的な役割を果たしていることが確認され、C端領域は、N端領域を細胞の中に取り込ませる補助的な役割をしていることが示唆された。さらに、ピエリシン-1がN端のみならずC端領域も含めた全長で細胞内に取り込まれること、および、細胞内でプロテアーゼにより活性化されることが示唆された。また、ピエリシン-1のレセプターが、膜成分の糖脂質画分にあることが推察された。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、ヒトがん細胞に対しアポトーシス誘導活性を持つモンシロチョウの体液から抽出した蛋白質(ピエリシン-1)のN端およびC端領域の細胞傷害性活性発現における役割について研究したものである。ピエリシン-1は細胞膜に存在するレセプターにC端領域を介して結合して全長のピエリシン-1が細胞内に取り込まれ、細胞内でN端およびC端に切断されて活性化されたN端領域がアポトーシスを誘導するという重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。