

氏名	原田大輔
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 3325 号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Sustained phosphorylation of mutated FGFR3 is a crucial feature of genetic dwarfism and induces apoptosis in the ATDC5 chondrogenic cell line via PLC γ -activated STAT1 (変異FGFR3の恒常的リン酸化は先天性小人症の重要な因子でPLC γ によるSTAT1の活性化を介して軟骨前駆細胞ATDC5のアポトーシスを誘導する)
--------	--

論文審査委員	教授 尾崎敏文 教授 許南浩 助教授 四方賢一
--------	-------------------------

学位論文内容の要旨

四肢短縮型低身長症のなかで最も発症頻度の高い軟骨無形成症は線維芽細胞増殖因子受容体3型(FGFR3)遺伝子の機能獲得型変異により発症する。FGFR3は成長軟骨細胞の増殖抑制とアポトーシスの誘導を担うチロシンキナーゼ型受容体である。関連疾患には、変異の部位により軽症型の軟骨低形成症や重症の致死性骨異形成症、重症だが長期生存が可能なSADDANがある。

疾患の発症メカニズムを解明するため、変異FGFR3のリン酸化と細胞内局在性に着目して検討した。その結果、変異FGFR3のリン酸化の恒常性が疾患群の発症を、その小胞体局在が症状の重症度を決定することが判明した。また最近、FGF刺激による骨成長の抑制は転写因子STAT1を介することが報告されたが、シグナル経路は不明であった。我々はPLC γ がアポトーシスを誘導するFGFR3-STAT1経路の仲介分子であることを見出した。

論文審査結果の要旨

四肢短縮型低身長症のなかで最も発症頻度の高い軟骨無形成症は線維芽細胞増殖因子受容体3型(FGFR3)遺伝子の機能獲得型変異により発症する。FGFR3は成長軟骨細胞の増殖抑制とアポトーシスの誘導を狙うチロシンキナーゼ型受容体である。関連疾患には、変異の部位により軽症型の軟骨低形成症や重症の致死性骨異形成症、重症だが長期生存可能なSADDANがある。疾患発症のメカニズムを解明するために、変異FGFR3のリン酸化と細胞内局在性に着目して検討を行った結果、変異FGFR3のリン酸化の恒常性が疾患群の発症を、その小胞体局在が症状の重症度を決定することが判明した。また最近、FGF刺激による骨成長の抑制は転写因子STAT1を介することが報告されたが、シグナル経路は不明であった。筆者らはPLC γ がアポトーシスを誘導するFGFR3-STAT1経路の仲介分子であることを見出している。

これらは重要な知見を得たものとして価値のある業績と認める。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。