

| | |
|---------|---|
| 氏名 | 井上 順治 |
| 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5461号 |
| 学位授与の日付 | 平成29年3月24日 |
| 学位授与の要件 | 医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当) |
| 学位論文題目 | Expression analysis of Dickkopf-related protein 3 (Dkk3) suggests its pleiotropic roles for a secretory glycoprotein in adult mouse (成体マウスにおけるDickkopf-related protein 3 (Dkk3)の発現解析は、Dkk3の生体内における分泌性糖タンパク質としての多面的な役割を示す) |
| 論文審査委員 | 教授 竹居孝二 教授 大塚愛二 准教授 阪口政清 |

学位論文内容の要旨

*Dickkopf-related protein 3 (Dkk3)*は *Dkk* 遺伝子ファミリーの一員であり、担がんマウスに *Dkk3* を導入すると、がんの成長が阻害されることから、がん遺伝子治療薬として期待されている。しかし、生体内における *Dkk3* の機能については、未だ多くが未解明である。その解明の第一歩として、我々は成体マウスの様々な組織における *Dkk3* の発現パターンを解析した。*In situ hybridization (ISH)* を用いた解析において、*Dkk3* mRNA の組織特異的な発現が脳、網膜、心臓、消化管、副腎、胸腺、前立腺、精囊、精巣、卵巣において観察された。さらに、抗マウス *Dkk3* 抗体を用いた免疫組織化学法を行った結果、副腎髄質をはじめ、様々な臓器の組織において、細胞質に *Dkk3* タンパク質陽性が観察され、また胃や小腸の内腔においては、*Dkk3* タンパク質の免疫陽性像が確認された。これらの結果から、*Dkk3* はマウス生体内の消化管、胸腺、内分泌器官、生殖器官において分泌糖タンパク質として機能している可能性が示唆された。特に消化管においては、*Dkk3* は管腔内に外分泌されていることが強く示唆された。

論文審査結果の要旨

Dickkopf-related protein 3 (Dkk3) は不死化細胞やがん細胞で発現が消失することから reduced expression in immortalized cells (REIC) と呼ばれ、がん抑制遺伝子として遺伝子治療への応用研究が進められている。しかし、各臓器における *Dkk3* の組織学的な発現パターンは不明であった。

本研究では、マウスの各組織における *Dkk3* の発現パターンを *in situ hybridization*、免疫組織化学法により解析した。*Dkk3* は消化器系の粘膜上皮および線上皮、生殖器系の粘膜上皮、線上皮、卵胞上皮、子宮体円柱上皮、子宮頸部重層扁平上皮、など上皮系細胞に強く発現し、リンパ系組織の T 細胞、精祖細胞、精母細胞、卵細胞、内分泌系細胞にも発現が認められた。さらに、免疫組織化学法により *Dkk3* が消化管内腔に外分泌されることが示された。

本研究は、がん抑制遺伝子 *Dkk3* の各組織における発現パターンを細胞レベルで明らかにした価値ある業績である。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。