





審査結果報告書

2021年 2月 9日

主査 氏名 岩 渕 和 也 

副査 氏名 高 橋 倫 子 

副査 氏名 山 岡 邦 夫 

副査 氏名 村 雲 芳 樹 

1. 申請者氏名 : DM17018 田口 朋

2. 論文テーマ :
ヒト血漿ペプチドームにて同定した新規 NF- κ B 誘導因子と摂食抑制性因子

3. 論文審査結果 :

申請者は、改良した differential solubilization 法を用いヒト血中に大量に存在する血漿タンパクを除去、残った低分子量ペプチド分画を液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析で解析し、7959 個の低分子量ネイティブペプチド配列を確認した。その中から選抜し化学合成したペプチド 95 個について培養細胞株を用いた細胞内 Ca^{2+} 濃度変動などを指標に、これまで明らかにされていない suprabasin (SBSN)由来の3種の新しい生理活性ペプチド、SBSN_HUMAN[225-237], SBSN_HUMAN [243-259], SBSN_HUMAN [279-295] (以下 p[残基番号]で記載) を同定した。それぞれのペプチドはヒト血中に 0.34 nM, 0.34 nM, 1.5nM (健康成人) と微量の濃度ながら確かに存在し、蛍光標識ペプチドは生理活性を調べたヒト大動脈平滑筋細胞株 (HAoSMC) に結合、また各ペプチドに対する特異的ポリクローナル抗体で臓器における各ペプチド発現の検出が可能であった。p[225-237]と p[243-259]は HAoSMC で NF- κ B を活性化、VEGF・DKK・OPN・IL-6 などの発現を誘導、増殖・抗アポトーシス効果を発揮した。一方 p[279-295]はマウスに投与することにより摂食・飲水行動を抑制する作用を示した。発表後、副査の高橋教授より SBSN ペプチド分泌が調節性が恒常的か、分泌顆粒でのプロセッシング、血中濃度の変動と摂食・飲水行動の関連、山岡教授より、正常人での測定数値の内容、様々な疾患での血中濃度と病態との関連、SBSN KO の表現型と SBSN ペプチドの生理作用の関連、3種のペプチドを複数使用した際の応答、村雲教授より SBSN タンパクの機能、本ペプチド探索の経緯、HAoSMC を生理活性探索の使用に用いた理由、抗 SBSN ペプチド抗体の SBSN タンパクへの交差反応性など、主査岩渕より SBSN ペプチドが NF- κ B 系を活性化することから想定している受容体、鋭敏な測定系の開発、プロモーターに存在するエレメントによる性差の有無などに関する質問がなされ、申請者はいずれの質問にも適切な回答を行った。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院医療系研究科博士課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。