

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏名 伊力哈木江 沙比提

論文題目 Binding of a sialic acid-recognizing lectin Siglec-9 modulates adhesion dynamics of cancer cells via calpain-mediated protein degradation

(シアル酸認識レクチンSiglec-9 の結合がカルパインによるタンパク質分解を介して癌細胞の接着動態を制御する)

論文審査担当者
主査 委員 松本 健治 (名古屋大学教授)

委員 高橋 雅英 (名古屋大学教授)

委員 内田 伸哉 (名古屋大学教授)

指導教授 志川 銅一 (名古屋大学教授)

論文審査の結果の要旨

シアル酸は通常、細胞膜上の複合糖質糖鎖の末端に結合する酸性糖であり、生体内において様々な生理学的活性を持つ。一方、Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins (Siglecs)は糖タンパクや糖脂質などの、シアル酸を含む糖鎖を認識する内因性糖鎖認識分子（レクチン）である。その中で、Siglec-9は主に単球や樹状細胞および顆粒球表面に発現する。一般にSiglecsの細胞質ドメインにはITIMという抑制性モチーフがあり、リガンド糖鎖の結合によって抑制性のシグナルが免疫細胞に伝達されるといわれる。しかし、Siglecsとシアル酸を含むリガンド糖鎖との間の相互作用によって、リガンド糖鎖発現細胞内にどのようなシグナルが伝達されるかについての報告はない。我々はSiglec-9と癌細胞膜上に発現するリガンド糖鎖との相互作用の解析において、Siglec-9発現単球系細胞と癌細胞を共培養した時に、接着癌細胞の浮遊化及び、癌細胞内のfocal adhesion kinase (FAK)等のタンパク質の分解を見出した。そのメカニズムの検討の結果、Siglec-9が認識リガンド糖鎖に結合すると、癌細胞内でカルパインを介する接着関連分子の分解と同時に、細胞運動の亢進に働くAktなどの活性化が惹起され、癌細胞の悪性形質の増強に至ることが示唆された。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 我々はAS細胞でSiglec-9と結合する癌細胞上のカウンター受容体を同定している。さらに、そのSiglec-9の結合がカルパインを活性化させ、接着分子を切断し細胞の運動能を亢進させていることも分った。最近の報告では、癌細胞側のSiglec-9結合分子がphospholipase C (PLC)を細胞膜近くで活性化させ、それがPIP2を切断し、IP3/DAG経路を活性化することによりERからのカルシウムイオンの放出を誘導する。このカルシウムイオンがカルパインのタンパク質分解能を活性化して、FAK、p130Cas、paxillinなどの接着関連分子の切断に働くことが考えられる。
2. Siglec-9は単球などの免疫細胞に発現する重要な機能をもつレクチンである。免疫細胞上のSiglec-9は癌細胞上のシアル酸含有糖鎖に結合し、Siglec-9の細胞内ドメインの抑制性モチーフITIMを介した抑制性シグナルを免疫細胞側へ伝えることで、宿主免疫システムの細胞傷害活性を抑制する。このことから、Siglec-9認識糖鎖構造の解明は、癌細胞に対する宿主免疫システムの制御につながる。故に、我々の研究はSiglec-9の糖鎖認識機構を明らかにし、癌に対する新規治療法の開発につながるものと考えられる。
3. 我々の研究では、Siglec-9がAS細胞などの癌細胞上に結合することにより、FAK、p130Cas、paxillinがカルパインによって切断される以外に、抗アポトーシス作用を有するAktの308Thrのリン酸化が亢進することが分っている。また、p130Cas、paxillinなどのリン酸化フォームは維持されていた。以上の結果とAS細胞の運動能が亢進することから、Siglec-9リガンド糖鎖キャリアー分子の下流には、FAK、p130Cas、paxillin、Akt等の分解と活性化が同時並行的に誘導されていることが推定される。
4. 我々の研究はin vitroの腫瘍免疫学的解析に焦点をあてたものだが、遺伝子組換え動物や癌の実験モデルを使用した動物における免疫学的側面の解析を行うことは、Siglec-9の機能を解明し、臨床応用する上で重要である。Siglec-9はヒト特有の遺伝子であり、マウスやラットでは同一遺伝子は発現していない。そこで、レシビエントマウスから単離した免疫細胞に対し、ウイルスベクター法などでSiglec-9を強制発現し、その免疫細胞をドナーマウスに移植するadoptive transfer法を用いた実験系を樹立し、生体内のSiglec-9の機能解析を目指す。これらの動物実験の結果は、自然免疫を利用した癌の治療法樹立の可能性を拓くことになる。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。