学位報告1－1

別紙1－1

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　　河 原 健 夫

論　文　題　目

Quantitative Proteomic Profiling Identifies DPYSL3 as Pancreatic Ductal Adenocarcinoma-Associated Molecule That Regulates Cell Adhesion and Migration by Stabilization of Focal Adhesion Complex

(定量的プロテオーム解析による、focal adhesion complex 安定化により細胞接着、遊走を制御する膵管腺癌関連分子、DPYSL3 の同定)

論文審査担当者

主　査　委　員　名古屋大学教授　小寺泰弘

委　員　名古屋大学教授　磯部健一

委　員　名古屋大学教授　後藤秀実

指導教授　名古屋大学教授　梛野正人

論文審査の結果の要旨

膵癌はもっとも治療困難な癌の一つであり、その分子生物学的病態解明による新規治療法の開発が期待されている。質量分析器を応用した網羅的タンパク質発現プロファイル解析は、精度・スループットが高く、臨床試料を用いた解析へ応用されることにより、これまでに疾患特異的発現を認める様々なタンパク質が同定されている。本研究では、このプロテオミクス技術を応用して膵癌の病態にかかわる分子を同定し、その機能解析を通じて膵癌発症・進展の分子機構を明らかとすることを目的としている。

本研究では手術摘出された膵癌および正常主膵管組織検体を用いて、ペプチド標識技術を応用した網羅的タンパク質発現プロファイル解析を施行し、膵癌関連分子DPYSL3を同定した。

ヒト膵癌細胞株を用いて、遺伝子導入あるいはsiRNAによる遺伝子発現抑制を行い、in vitro、in vivoにおける機能解析を行った。質量分析技術を応用してDPYSL3結合タンパクの網羅的同定を行い、結合分子としてEZRを同定した。また、DPYSL3とEZRが制御するシグナル分子の探索とその分子的機構の解明を行った。

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. 腫瘍細胞は転移、浸潤するときには細胞間の結合がはずれ、標的臓器では基質と接着することにより、増殖能を得る。また、腫瘍細胞が遊走、浸潤するためにleading edgeに接着の亢進が必要なことが知られている。今回同定したDPYSL3は膵癌細胞の基質との接着能を亢進し、遊走能、浸潤能を獲得することが確認された。
2. 膵癌は予後の悪い癌であり、早期発見し、適切な治療を行うことが急務であるが、まだ満足のいくものが得られていない。新規バイオマーカーの発見に期待がもたれており、さらに膵癌の病態に関連している分子であれば治療対象とも成りえる。本研究によりバイオマーカー、治療対象となるうる分子、DPYSL3の同定をすることができた。
3. 臨床病理学的検討ではDPYSL3高発現例と低発現例では明らかな差異がみられなかった。今回は手術摘出された膵癌検体での検討であり、通常は手術適応とならない転移例での検体での検討を行うと差が出た可能性がある。また、転帰という指標でみた場合、差が見られる可能性もあり、その場合、早期の悪性度の高い膵癌を鑑別できる可能性がある。

本研究は、膵癌臨床で最も重要な課題である転移を制御する治療対象となりうる分子を同定したという重要な知見を提供した。

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

別紙２

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第　　　　号	氏　名　河原健夫
試 験 担 当 者	主　査　小寺泰弘　　磯部健一　　後藤秀実 指導教授　梛野正人	

（試験の結果の要旨）

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

１．　接着能が亢進している癌細胞の転移、浸潤能の獲得について。

２．　膵癌の早期発見について

３．　DPYSL3発現の程度による臨床病理学的差異について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腫瘍外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。