

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 小澤 慶

論 文 題 目


The CD44/COL17A1 pathway promotes the formation of multilayered, transformed epithelia

(発がんにおける CD44/COL17A1 の役割)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

伊藤 俊治 

名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

委員

宮田 卓樹 

名古屋大学教授

指導教授

山田 清文 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2





今回、がん原性変異を持つ細胞において細胞膜上で発現が集積する COL17A1 と CD44 を同定した。その上で、これまで発がんの初期段階での役割が未解明であった CD44/COL17A1 が、がん原性変異による多層上皮構造の形成を促進させることを示した。さらに実際に膵臓がんのモデルマウスである KPC マウスにおいて、CD44/COL17A1 の発現が多層前がん病変部で集積することを確認した。以上のことから、CD44/COL17A1 の発がんの初期段階における役割の一端が明らかとなり、前がん病変部に対するバイオマーカーの候補分子としての可能性が示唆された。今後更なる機能解析を進めることで、予防的がん治療法の確立に貢献することが期待される。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究においては、COL17A1 と CD44 の結合の可能性を検証するために免疫沈降実験による解析を行った。しかしながら、今回 COL17A1 と CD44 の共沈降は確認されなかった。他にも皮膚などでは COL17A1 と integrin $\alpha 6$ が細胞膜上で複合体を形成するという報告があり、関与の可能性を検証するために、がん原性変異による多層上皮構造部分での解析を行った。しかしながら、integrin $\alpha 6$ ノックダウンによる多層構造部分での COL17A1 の集積への影響は確認されなかった。
2. がん原性変異が正常な単層上皮細胞内に生じると接触阻害機構が破綻し、過増殖することが知られている。しかしながら、単層上皮細胞層には空間が限られているため、管腔側へと逸脱し多層化構造を形成することでクローン性増殖を達成することが想定される。悪性化する前のこの前がん段階で、多層構造部分で更なるがん原性の変異が蓄積されることで、より悪性度の高い浸潤性のがん病変部へと進化することが予想される。
3. 正常の単層上皮組織における COL17A1 の役割は未解明であり、本研究で用いた腎上皮由来の正常 MDCK (Madin-Darby canine kidney) 細胞も単層上皮構造を形成、維持し、COL17A1 の発現は、変異細胞と比較すると非常に弱いことを本研究では示した。しかしながら、正常細胞において COL17A1 を CRISPR/Cas9 システムを用いてノックアウトを行ったところ、細胞増殖率が減少することが確認された。これらの事から、正常細胞において COL17A1 が細胞増殖を促進していることが示唆される。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	小澤 慶
試験担当者	主査	山本健治 	副査 ₁	豊内伸哉 
	副査 ₂	宮田卓樹 	指導教授	山田清文 
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none">1. COL17A1の細胞膜上でのパートナーとなる分子について2. 発がん段階における多層構造形成の意義について3. 正常細胞でのCOL17A1の役割について <p>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、神経情報薬理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。</p>				