

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 中村 謙一

論 文 題 目

Core2 β 1,6-N-acetylglucosaminyltransferases accelerate the escape of choriocarcinoma from natural killer cell immunity

(絨毛癌におけるコア2 ベータ1,6-N-アセチルグルコサミン転移酵素を介したナチュラルキラー細胞からの免疫逃避機構)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

榎本 篤 

名古屋大学教授

委員

阿部 健治 


名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

指導教授

梶山 広明 

論文審査の結果の要旨

今回、絨毛癌組織および絨毛癌細胞株における糖転移酵素 Core 2 GnT (C2GnT)の発現を確認後、絨毛癌細胞株において C2GnT 発現を欠失することで、絨毛癌細胞に対する NK 細胞傷害性が改善されることを見出した。NK 細胞による細胞傷害機構は主に 2 経路 (NKG2D-MICA/B、TRAIL-DR) 存在している。C2GnT 発現を減弱させることで MICA/B に付加している poly-N-acetyllactosamine 鎖が減少し、NKG2D 親和性が改善、その結果細胞傷害性が増加した。さらに MUC1 の poly-N-acetyllactosamine 鎖も減少することで、DR に対する TRAIL 結合力が改善し、絨毛癌細胞の apoptosis が促進された。この結果より絨毛癌における高い転移・浸潤能は、糖転移酵素 C2GnT 発現が大きく寄与している可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 正常絨毛細胞において C2GnT は低発現である。C2GnT 欠失マウスでは小腸・大腸上皮細胞における MUC1 における core 2 O glycan の欠損のため、小腸細胞の分化が不完全となり、その結果栄養吸収障害がおきる。また白血球のセレクチンへの結合が減弱し、易感染性となることが報告されている。
2. 細胞傷害性 T 細胞は、T 細胞受容体を介して、がん細胞表面の HLA 分子に結合した腫瘍関連抗原を認識し、パーフォリンやグランザイムなどの細胞傷害性顆粒を放出することで、アポトーシスを誘導し傷害する。C2GnT 低発現がん細胞では、HLA 分子を細胞表面に架橋するのに必要な poly-N-acetyllactosamine 鎖が少ないため、CTL に認識され得るがん細胞表面の HLA 分子が不十分となり、結果として CTL からの免疫逃避を助長する報告がある。また N 型 Poly-N-acetyllactosamine 欠損マウスにおいては CD19 に付加している糖鎖の減少、B 細胞受容体における B 細胞増殖の閾値の低下が認められた。さらに N 型 Poly-N-acetyllactosamine 欠損マウスのマクロファージは細胞表面の CD14 が高発現しており、エンドトキシンによる反応が増強された。
3. Hyperglycosylated hCG は絨毛細胞および絨毛癌細胞の遊走・浸潤能を促進するという多数の報告がある。TGF- β と Hyperglycosylated hCG のペプチド構造が共通であるため、TGF- β 受容体に結合し、trophoblast のアポトーシスを抑制、タンパク分解酵素活性の増加、血管新生を促進すると考えられた。また IGF-II 受容体にも作用し、腫瘍細胞の遊走能にも関与している。

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	中村謙一
試験担当者	主査	榎本 篤	副査 ₁	山本 健治
	副査 ₂	豊岡 伸哉	指導教授	梶山 広明
(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. C2GnTの正常細胞における表現型について 2. poly-N-acetyllactosamineのNK細胞以外の免疫機構について 3. Hyperglycosylated hCGの生物学的機序について <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、産婦人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。</p>				