

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 **Rashu Barua**

論 文 題 目

Bioinformatics and Functional Analyses Implicate Potential Roles for EOGT and *L-fringe* in Pancreatic Cancers

(バイオインフォマティクスと機能解析により示唆された膵臓癌における EOGT と *L-fringe* の潜在的役割)

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 川嶋 啓揮

名古屋大学教授

委員 鈴木 洋

名古屋大学教授

指導教授 岡島 徹也

論文審査の結果の要旨

別紙1-2

膵管腺癌 (PDAC) では、Notch シグナルが膵臓癌の発生と進行に関与する。一方で、Notch 受容体の翻訳後修飾の役割は不明確である。PDAC のデータベース解析より、Notch 修飾糖転移酵素 EOGT および LFNG の発現は Notch シグナル標的遺伝子と正の相関を示した。これらの遺伝子変異は、Notch の阻害と同様に、Panc-1 細胞の増殖と移動を抑制した。EOGT の発現は basal subtype で有意に増加し、EOGT と LFNG 双方の発現低下は PDAC 患者の良好な予後を予測した。以上より、PDAC における EOGT および LFNG 依存性の Notch シグナルの役割の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. EOGT と悪性腫瘍の関連性は、今回の PDAC での報告が最初のものであるが、これ以外に肝細胞がんと関連性が最近、報告された。一方で、LFNG に関しては、PDAC 以外に、トリプルネガティブ乳がん、転移性メラノーマ、肝細胞がんなどにおける役割が報告されている。
2. EOGT の作用の分子機構に関しては、DLL4 と NOTCH1 との相互作用を促進するという過去の報告がある。Notch 受容体の修飾酵素として、POFUT1 と POGLUT1 が知られており、これらの欠損は Notch 受容体の成熟化と細胞膜への移行が阻害される一方で、EOGT の欠損は細胞表面への発現には影響は無いとされる。EOGT の Notch 受容体成熟化における役割は今後、詳しく調べる必要があると考える。
3. EOGT が作用する Notch 受容体としては、NOTCH1 以外にも NOTCH3 の寄与が考えられる。実際に、PDAC において、NOTCH3 の発現レベルの上昇や予後不良の有用な指標となる可能性が示唆されている。

本研究は、Notch 受容体の翻訳後修飾と PDAC の関連性に関して、重要な知見を提供した。

以上の理由より、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	Rashu Barua
試験担当者	主査	榎本 篤	副査 ₁	川嶋 啓揮
	副査 ₂	鈴木 洋	指導教授	岡島 徹也
(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. 膵管腺癌以外の悪性腫瘍における糖転移酵素EOGTとLFNGの役割について2. EOGTのNotchシグナルに対する作用の分子機序について3. 膵管腺癌におけるNOTCH3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、分子細胞化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>				