

# 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 Hosne Ara

論 文 題 目

Role for Daple in non-canonical Wnt signaling  
during gastric cancer invasion and metastasis


(胃がんの浸潤と転移に関与する非古典的  
Wnt シグナル経路における Daple の役割)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

豊國伸哉 

委員

名古屋大学教授

中村栄男 


委員

名古屋大学教授

藤車豊士 

指導教授

名古屋大学教授

高橋雅英 

## 論文審査の結果の要旨





非古典的 Wnt シグナルによる細胞外基質蛋白ラミニン $\gamma$ 2 の発現誘導が、胃がんの進展をもたらすことがわかっている。今回、Wnt シグナル関連分子 Daple が、胃がん細胞において Wnt5a 刺激による Rac の活性やラミニン $\gamma$ 2 の発現誘導を制御していることを示した。Daple は進行胃がんによく発現しており、予後や Wnt5a の発現とも相関した。Daple の発現を抑制した胃がん細胞は、コントロールに比べて Wnt5a によるラミニン $\gamma$ 2 の発現が低く、浸潤能やマウス脾臓移植時の肝転移も抑えられた。この結果、胃がん組織における Daple の発現を調べることで、より効果的な治療戦略を提案できることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Daple の転移へ影響を調べるために、胃がん細胞の肝転移モデルを利用した。ヌードマウスの脾臓に、コントロールまたは Daple 発現抑制した胃がん細胞 KKLS を注入し、5 週間後に肝臓での転移巣を比較した。
2. 胃がん組織標本では、Daple の発現と Wnt5a の発現に相関が見られたが、胃がん細胞株では Wnt5a 発現の低い細胞株でも Daple の発現が高かった。これは、Daple の発現が Wnt5a 以外のシグナルによって制御されていると考えられる。
3. 胃がん以外のがん組織においても Daple の発現を解析しており、乳がん、大腸がん、甲状腺がん、肺がんにおける Daple の高発現を確認した。
4. Daple の発現は胃がんの浸潤や転移、進行度、予後とも関与していたことから、胃がんの診断や分子標的治療法へ応用できる可能性が示唆された。

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	Hosne Ara
試験担当者		主査	豊岡 伸哉  柳家 晃  藤本 豊 	
		指導教授	高橋 雅夫 	
(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"> <li>1. マウスでの胃がん細胞肝転移モデルについて</li> <li>2. Wnt5aの発現とDaple発現パターンについて</li> <li>3. 胃がん以外の癌におけるDapleの発現について</li> <li>4. 胃がん治療への応用について</li> </ol> <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、腫瘍病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>				