

論文審査の結果の要旨および担当者

| | | | | |
|------|---|---|---|---|
| 報告番号 | ※ | 乙 | 第 | 号 |
|------|---|---|---|---|

氏 名 安藤 玲子

論 文 題 目

Immunization of A4galt-deficient mice with glycosphingolipids from renal cell cancers resulted in the generation of anti-sulfoglycolipid monoclonal antibodies

(腎細胞癌抽出スフィンゴ糖脂質の α 1,4-ガラクトース転移酵素遺伝子ノックアウトマウスに対する免疫により抗硫酸化糖脂質モノクローナル抗体が産生された)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

豊岡 伸哉



名古屋大学教授

委員

門下 建治



名古屋大学教授

委員

高橋 隆



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

腎癌に多く発現するグロボ系糖脂質を欠損している α 1,4-ガラクトース転移酵素遺伝子ノックアウトマウスに対し、腎細胞癌細胞株から抽出したスフィンゴ糖脂質をリポソームに包埋して免疫し、腎細胞癌特異的に反応するモノクローナル抗体を作製した。樹立したモノクローナル抗体の認識抗原の多くは、グロボ系糖脂質と硫酸化糖脂質であったが、腎細胞癌に特異的に反応する抗体は抗硫酸化糖脂質モノクローナル抗体であり、多くの抗体がSM2に特異的に、一部の抗体がSM3、SM4にも広く反応することが判明した。樹立抗体の免疫グロブリンクラスはほとんどがIgMクラスで、一部がIgAクラスであった。糖鎖欠損マウスを用いて、癌細胞株から抽出した糖脂質で免疫して抗硫酸化糖脂質モノクローナル抗体を作製した研究はない。硫酸化糖脂質は癌関連糖鎖抗原と考えられ、新たな分子標的治療のターゲット候補としての可能性が示唆され、腎細胞癌治療における新規の分子標的治療の樹立につながる重要な情報基盤となると考えられる。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 癌細胞で起きている極性の異常により、糖脂質の正常な細胞内輸送が阻害されている可能性が示唆されることが原因の一つとして考えられる。糖脂質は主に形質膜上に存在しているが、ゴルジ体に局在する α 1,4-ガラクトース転移酵素や硫酸転移酵素により、糖脂質はゴルジ体で修飾を受けた後、輸送される。また、毒素と複合体を形成したGb3やGM1は形質膜から細胞質に取り込まれ、リソソームや小胞体に輸送されるため、糖脂質が細胞内膜構造にも存在しうると考えられる。そのため、抗体で染色すると細胞質や核にも染色が見られる。
2. 一般的に糖脂質単独での免疫では、抗体作製は容易ではない。ヒトの細胞膜の構成と類似のリン脂質で構成されたリポソームに糖脂質を包埋することで、糖脂質が細胞膜表面に発現している状態に似た状況を再現するため、抗原受容体に認識されやすく、また貪食細胞に捕捉されやすいことなどが利点として挙げられる。
3. 多くの糖脂質は、形質膜上でraftと呼ばれる糖脂質とコレステロールに富んだドメイン構造をとって存在しており、一つの可能性として、この構造の一部にあるカベオリンのオリゴマーを骨格として形成される小さなくぼみであるカベオラでエンドサイトーシスが起これと考えられる。クラスリン依存性エンドサイトーシスは受容体経路でクラスリンポケットの関与する機構で行われる。クラスリン非依存性のエンドサイトーシスでは、エンドフィリンが仲介して細胞のleading edgeで起こり、tubular vesicleの形成に関わっていることなどが報告されている。

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 | ※乙第 | 号 | 氏 名 | 安藤 玲子 |
| 試験担当者 | 主 査 | 豊岡 伸哉 朝松 健治 高橋 隆 | | |
| | 指導教授 | 岡島 徹也 | | |

(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. 抗グロボ系糖脂質モノクローナル抗体を用いた免疫組織染色において、正常細胞と癌細胞で染色される部位が異なる理由と糖脂質の細胞内分布、染色部位について
- 2. 抽出した糖脂質をリポソームに包埋して免疫する利点について
- 3. エンドサイトーシスの機序について

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、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。

別紙 3

学力審査の結果の要旨および担当者

| | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------|-----|-------|
| 報告番号 | ※乙第 | 号 | 氏 名 | 安藤 玲子 |
| 学 力 審 査 担 当 者 | 主 査 | 豊岡伸哉 州和俊 高橋隆 | | |
| | 指導教授 | 岡島 徹也 | | |
| <p>(学力審査の結果の要旨)</p> <p>名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。</p> | | | | |