

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 金子 慶

論 文 題 目

Neogenin, Defined as a GD3-associated Molecule by Enzyme-mediated Activation of Radical Sources, Confers Malignant Properties via Intracytoplasmic Domain in Melanoma Cells

(Enzyme-mediated Activation of Radical Sources法を用いてGD3関連分子として同定したNeogeninは細胞内ドメインを介してメラノーマ細胞の悪性形質を増強する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

門子 健江



名古屋大学教授

委員

高橋 隆



名古屋大学教授

委員

藤本 豊士



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

ガングリオシド GD3 はメラノーマの癌特異抗原として同定され、その悪性形質を増強するといわれるが、具体的な作用機構は不明である。本研究は、ヒトメラノーマ細胞株 SK-MEL-28 において、EMARS/MS 法を用いて GD3 の近傍分子として同定した neogenin の機能解析を行った。その結果、GD3 発現がメラノーマの悪性形質増強に働く際の直接作用分子であることが分かった。

まず、neogenin のノックダウン実験により、neogenin のメラノーマの悪性形質増強機能が示された。また、GD3 と neogenin が物理的に会合するとともに、GD3(+)細胞において presenilin-1、neogenin、GD3 が共局在することが判明した。さらに、GD3(+)細胞では、GD3(-)細胞に比べ neogenin の細胞内ドメイン(Ne-ICD)がより多く存在し、GD3 の添加で Ne-ICD の増加が認められた。以上より、脂質ラフトにおける GD3 と neogenin との相互作用の結果、presenilin-1 の切断効率が亢進して Ne-ICD が上昇すると考えられた。最後に、抗 Ne-ICD 抗体による ChIP-sequence を行い、MMP16、S6K、GPR126 等の癌形質に関与する分子が標的遺伝子として同定されるとともに、GD3 発現メラノーマ細胞における具体的なエフェクター分子であ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. NeICD が癌形質増強を誘導するメカニズムについて。
2. GD3 と neogenin 結合の特異性と結合部位について。
3. GD3 発現により neogenin や presenilin-1 が脂質ラフトに集積する理由。

neogenin の ICD が γ -secretase により生成され転写因子として働くとの報告が以前にあり、同様に ICD の標的遺伝子の同定を試みて成功に至った。免疫沈降/イムノブロットで示したように、neogenin と共沈降したのは GD3 のみで、GM3 の結合は見られなかったことから、GD3 は neogenin に特異的に結合すると考えられた。また、GD3 のシアル酸とリジン等の陽性荷電アミノ酸の結合が、両者の会合に働くと考えられた。糖脂質の変化によるタンパク質分子局在の変化誘導機構は不明であるが、糖脂質とタンパク質との会合に加えて、脂質ラフトの物理・化学的性状の変化が、分子の局在変化を誘導するものと考えられる。

以上の審査により、癌関連糖鎖の機能解析において高レベルの内容に到達しており、また深い学識を有することが示された。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するの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	金子 慶
試験担当者	主査  高橋隆  藤本豊  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. neogenin の細胞外ドメイン(NeICD)が癌形質増強を誘導するメカニズム。
2. メラノーマ抗原 GD3 と neogenin との結合の特異性と結合部位について。
3. GD3 発現による neogenin や presenilin-1 の脂質ラフトへの集積機構。
4. 脂質ラフトにおける分子会合の解析法について。

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。