

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 西野 公博

論 文 題 目


N-acetylglucosaminyltransferase IVa promotes invasion of
choriocarcinoma

(*N*-アセチルグルコサミン転移酵素 IVa は絨毛癌の浸潤を促進する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

阿部 健治 


名古屋大学教授

委員

高橋 雅英 

名古屋大学教授

委員

長谷川 好規 

名古屋大学教授

指導教授

志川 史隆 

論文審査の結果の要旨





今回、絨毛癌における N-アセチルグルコサミン転移酵素 IVa (N-acetylglucosaminyltransferase IVa, GnT-IVa) の役割を理解するため、絨毛癌細胞株 Jar を用いて GnT-IVa 過剰発現モデル実験を行った。GnT-IVa 過剰発現により細胞増殖能は変化しなかったが、細胞遊走能と浸潤能が増加し、細胞外基質への接着能も増加した。さらに動物実験において、皮下注射後の腫瘍形成能が高くなり、生存率が低くなる傾向が判明した。このような絨毛癌悪性化に寄与する GnT-IVa 糖鎖修飾標的蛋白をレクチンプロットやレクチン沈降などを用いて探索したところ、インテグリン β 1 がその一つであることが判明し、Nano-LC/MS/MS 解析により Lysosome-associated membrane glycoprotein 2 (LAMP-2) を含む複数の蛋白が糖鎖修飾標的として見出された。以上より、インテグリン β 1 や LAMP-2 などの GnT-IVa 糖鎖修飾標的蛋白を介し、GnT-IVa は絨毛癌の悪性化に関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. GnT-IVa の糖鎖修飾標的蛋白に共通した分子生物学的特徴は、未だ明らかにされていない。インテグリン β 1、CD147、癌胎児性抗原 (CEA)、 γ -glutamyltranspeptidases、グルコーストランスポーター2 等、多岐にわたる蛋白が GnT-IVa によって糖鎖修飾を受けると報告されている。今回の研究では、ライソソーム膜の主要な構成蛋白である LAMP-2 が GnT-IVa の糖鎖修飾標的蛋白であることが判明した。
2. 肝癌細胞株において、高転移能細胞株は低転移能細胞株と比較して GnT-IV の発現が高いとする報告や、肝転移のない大腸癌組織よりも、肝転移のある大腸癌組織において GnT-IV の発現が高いとする報告がある。一方、正常組織と比較し、膀胱癌や腎癌組織において GnT-IV の発現が低いとする報告もある。
3. 新美らによって、インテグリンが GnT-IVa の糖鎖修飾標的蛋白であることが報告されている。また、インテグリンは GnT-III、および GnT-V によっても糖鎖修飾をうけることがすでに報告されている。
4. GnT-V によってインテグリンなどの糖鎖修飾標的蛋白における高分岐型 N 糖鎖が増加すると、それらの蛋白とガレクチンなどの生体内レクチンとの相互作用が増加する。その結果、癌細胞と細胞外基質との相互作用が増加し、癌細胞の接着能、遊走能、浸潤能が増加することが報告されている。また、GnT-V による糖鎖修飾は E-カドヘリンの機能変化を引き起こし、癌細胞同士の接着を弱め、上皮間葉転換を誘導する。付加する糖鎖構造は異なるものの、GnT-IV は GnT-V と同様に癌細胞の悪性化を促進するような糖鎖修飾を引き起こすと考えられる。また、GnT-III はこれらの糖転移酵素と拮抗するような糖鎖修飾を引き起こすと報告され、GnT-IVa 過剰発現により、相対的に GnT-III の関与が低下したものと考えられた。

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	西野 公博
試験担当者	主査 桐原健治  高橋雅夫  吉川史隆 			
	指導教授 吉川史隆 			

(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. GnT-IVa の糖鎖修飾標的蛋白の特徴について
2. 絨毛癌以外の癌腫における GnT-IVa の果たす役割について
3. インテグリンが GnT-IVa 標的蛋白であることが、他の癌腫において指摘されているか
4. GnT-IVa 過剰発現が接着能、遊走能、浸潤能を増加させた機序について

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、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。