

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 苏 振东

論 文 題 目

Neurocan, an extracellular chondroitin sulfate proteoglycan, stimulates neuroblastoma cells to promote malignant phenotypes

(細胞外コンドロイチン硫酸プロテオグリカンである NCAN は、神経芽腫細胞に悪性な表現型を誘導する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

岡島 徹也



名古屋大学教授

委員

高橋 隆



名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉



名古屋大学教授

指導教授

門松 健治



論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

Neurocan (NCAN)は、分泌性のコンドロイチン硫酸プロテオグリカンであり、損傷した神経細胞の軸索再生を阻害する代表的な分子の一つである。一方で、がんにおける NCAN の役割は明らかになっていなかった。本研究では、まず NCAN の高発現が神経芽腫 (NB)の予後不良と有意に相関することを見出した。また、NB の動物モデルである TH-MYCN マウスにおいては、NCAN が初期病変、及び末期腫瘍組織での全ての神経芽腫細胞で発現していた。興味深いことに、外因性の NCAN を神経芽腫細胞株に添加したところ、浮遊する細胞塊である sphere へと形態が変わり、その sphere 細胞は、in vitro と in vivo の両方において、元の接着型細胞よりも強い悪性度を有する表現型を示した。この sphere 形成には、NCAN のコンドロイチン硫酸鎖と、コアタンパク質の両方が必須であった。また、コアタンパク質の中では、CSG3 ドメインが必要十分であることを示した。更に、DNA マイクロアレイによって網羅的な mRNA 発現解析を行った結果、NCAN で刺激された細胞では細胞分裂が誘導され、未分化な状態に保たれていることを示す遺伝子発現パターンが明らかになった。最後に、TH-MYCN マウスの腫瘍組織由来の sphere 細胞において、NCAN をノックダウンしたところ、in vitro と in vivo の両方において、増殖阻害が認められた。以上の結果から、細胞外基質の構成因子である NCAN は、神経芽腫を刺激して悪性度の高い表現型を誘導し、がん細胞の増殖に利する働きを担っている可能性が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. おそらく、NCAN の糖鎖とコアタンパク質が共同して神経芽腫細胞にシグナルを伝達していると考えている。
2. これまでに、Glypican や Syndecan などのヘパラン硫酸プロテオグリカンや、細胞膜上のホスファターゼである PTPR に結合することが報告されている。
3. NCAN ノックアウトマウスと交配させた場合には、発がん率が抑制されると考えている。
4. 正常個体における NCAN の発現パターンは主に神経系の組織で発現していることが報告されている。
5. 現在までのところ、神経芽腫の転移や浸潤への関与は報告されていない。

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	苏 振东
試験担当者	主査	岡島徹也	高橋隆	豊岡伸哉
	指導教授	岡松 健行		

(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. NCANの糖鎖とコアタンパク質は、共同して作用しているのか？
あるいはそれぞれ独立して作用しているのか？
2. NCANが相互作用して働く候補分子は？
3. TH-MYCNマウスをNCANノックアウトマウス、あるいはNCANトランスジェニックマウスと交配させた場合、どのような表現型を想定しているか？
4. 正常個体におけるNCANの発現パターンは？
5. NCANは神経芽腫の転移や浸潤に関与しているか？

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、分子生物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。