

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 王晓泽

論 文 題 目

Girdin/GIV Regulates Collective Cancer Cell Migration by Controlling Cell Adhesion and Cytoskeletal Organization

(Girdin/GIVは細胞間接着と細胞骨格の制御を介して癌細胞の集団的移動を制御する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

阿松健治 
名古屋大学教授

委員

豊岡伸成 
名古屋大学教授

委員

中村卓男 
名古屋大学教授

指導教授

高橋雅英 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

本研究で私は癌細胞の集団的浸潤におけるアクチン結合分子 Girdin の役割を検証した。コラーゲンゲル上に播種された皮膚癌細胞株 A431 細胞の集団的移動、および器官培養系において線維芽細胞に誘導される同細胞の集団的浸潤において Girdin が必須であることを示した。さらに Girdin が β -catenin と結合して E-cadherin 依存的な細胞間結合に重要であること、E-cadherin 複合体とアクチン細胞骨格の結合に Girdin が必須であることを示した。Girdin の発現抑制によって癌細胞集団全体のアクチン骨格ネットワークが障害されることも示した。以上の結果は過去に提唱されていた、細胞の集団的移動におけるアクチン骨格の重要性を支持するものである。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究および国内外の先行研究により Girdin はアクチン細胞骨格、特にストレスファイバーやラメリポディア等のアクチン関連構造に局在することが知られている。加えて細胞質、繊毛の basal body、エンドサイトーシス小胞にも局在して機能することが知られている。Girdin はほとんど全ての正常臓器で発現している。細胞別では、上皮細胞の一部、血管内皮細胞、線維芽細胞に Girdin の発現がみられる。一方、多くの癌由来細胞株で高発現することが知られている。また神経系ではほぼすべての神経細胞に発現がみられる。ノックアウトマウスでは海馬歯状回および脳室下帯の神経幹細胞の移動に明らかな障害が観察されている。
2. 精神遅滞、てんかん、視神経・小脳異常等の症状を伴う PEHO (Progressive encephalopathy with oedema, hypsarrhythmia and optic atrophy) 症候群の類縁疾患 (PEHO-like syndrome) の発症要因として Girdin 遺伝子のミスセンス変異 (c. 2313delT, p. Leu772*ter) が報告されている (Nahorski et al., Brain, 139:1036, 2016)。Girdin 欠損マウスの表現型と合致することも検証されている。
3. Girdin が癌細胞の浸潤・転移に重要であることは国内外の多数の研究室によって報告されているが、その発現分布が極めて広いことを考えると創薬標的としての妥当性は低い。Girdin は PI3K/Akt 経路の下流で活性が制御されている分子であり、したがって現在多数の製薬企業によって開発がすすめられている PI3K/Akt 経路の阻害薬によって Girdin の機能も抑制される可能性は高いと考えている。
4. 癌細胞の集団的移動の方向性は極めてランダムであり、今回の研究に使用した A431 細胞の方向性も同様である。一方で、Girdin は前脳において方向性 (極性) の維持された神経幹細胞の集団的移動にも重要であることが私の所属する研究室から報告されている。Girdin は細胞極性決定分子 Par-3 と結合し、本分子複合体が細胞集団の極性の維持に必須であることが明らかにされている。

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	※甲第	号	氏名	王晓泽
試験担当者	主査	門松 健治	副査 ₁	豊田 伸哉
	副査 ₂	中村 敦	指導教授	高橋 雅英
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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"> 1. Girdin は細胞内でどの部位に局在するのか。あるいはどのような種類の細胞が Girdin を発現しているのか。 2. Girdin 遺伝子の変異とヒト疾患の関連は明らかにされているか。 3. Girdin が癌細胞の移動に重要なのであれば、創薬の標的にもなり得るか。 4. 細胞の集団的移動の方向性を決める分子メカニズムはなにか。 <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>				