




別紙 1

論文審査の要旨および担当者

| | | | |
|--|---------------|-----|--|
| 報告番号 | ※ 甲 第 1 4 3 号 | 氏 名 | 王 玉琴 |
| 論文審査担当者 | 主 査 | 教 授 | 井ノ口 仁一  |
| | 副 査 | 教 授 | 細野 雅祐  |
| | 副 査 | 教 授 | 顧 建国  |
| (審査の結果の要旨) | | | |
| <p>細胞ががん化すると細胞表面の糖鎖が変化することは、よく知られている。コアフコースはフコース転移酵素 (Fut8) により生合成され、肝がんの特異的バイオマーカーや抗体医療で重要な抗体依存性細胞傷害活性 (ADCC 活性) とも深く関わっており、大変注目されている糖鎖の一つである。肝臓において、コアフコース発現の上昇が報告されているが、その意義に関しては全く不明である。本論文において著者は、マウス肝臓の 70% 切除モデルを用いた肝再生及び化学誘導性肝がんの実験モデルを用いて肝臓に発現する Fut8 の病理生理学的意義を解析した。Part1 の肝再生の研究においては、肝再生の初期に Fut8 の発現が強く誘導され、野生型マウスに比べ Fut8 ヘテロ欠損マウスの肝再生能が有意に低下し、さらに L-フコースを投与することでその低下した肝再生能が回復するという結果が得られた。これらの結果は、コアフコースの発現が肝細胞の増殖に機能的に寄与することを初めて示した。Part2 の肝がんの研究では、野生型に比べ Fut8 欠損マウスの肝がん誘発が著しく抑制されることを見出した。また、CRISPR/Cas9 システムにより Fut8 をノックアウトした肝がん細胞株 HepG2 細胞の細胞増殖能やヌードマウスでの腫瘍形成能が著しく低下、さらに野生型に比べて増殖因子に対する応答が著しく減弱していることを見出した。この減弱は EGF や HGF 受容体などのコアフコース欠失に依存したものであることを証明した。コアフコースの発現は肝がんのバイオマーカーのみならず、膜受容体とそのリガンドとの相互作用、またその下流のシグナル伝達を通して肝臓の病態変化にも重要であることを明らかにした。これらの研究によって、コアフコースによる肝再生や肝がんに対する新規治療法の開発に繋がっていくことが大きく期待される。</p> <p>以上、これらの新規知見を記述し、かつ十分な考察を加えた本論文は、博士 (薬科学) の授与に値するものと判断される。</p> | | | |