




別紙 1

論文審査の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第152号	氏 名	侯 思聡
論文審査担当者	主 査	教 授	東 秀好 
	副 査	教 授	関 正幸 
	副 査	教 授	顧 建国 
<p>(審査の結果の要旨)</p> <p>β1インテグリンは細胞外マトリックスと細胞骨格を結びつけるインテグリンファミリーの一員で12の異なるαインテグリンとヘテロ2量体を形成しコラーゲン、フィブロネクチン、ラミニン等と結合することで、「活性化」コンフォメーションをとる。この活性化型は、がん細胞の増殖や転移に関与しているので、活性化の阻害はがんの治療に有効である。本論文のPart 1では、乳がんの細胞株のβ1インテグリンをノックアウトすることで、従来明確になっていなかった細胞増殖や細胞情報伝達への作用を調べた。その結果、β1インテグリンをノックアウトすると乳がん細胞は上皮細胞様に変化し細胞遊走能が低下し、αインテグリンの発現量や細胞接着シグナルであるfocal adhesion kinaseの活性化を阻害する方向に変化する事を明らかにした。また、β1インテグリンが細胞密度に依存した細胞増殖を行わせることも明らかにした。β1インテグリンをノックアウトしたがん細胞はコロニー形成能、アガロース上での生存率、マウス皮下での増殖能が低下する事を明らかにしβ1インテグリンが腫瘍の悪性化に寄与することを明確に示した。さらに、野生型のがん細胞に抗β1インテグリン抗体とEGFRチロシンキナーゼ阻害剤AG1478の両方を添加することによって野生型がん細胞の増殖が有意に阻害されたことを示し、β1インテグリンの阻害剤とEGFRチロシンキナーゼの阻害剤の併用療法が乳がんの治療に有効な手法であることを提唱した。</p> <p>β1インテグリンのAsn結合糖鎖（N型糖鎖）は12種類のαインテグリンとのヘテロ2量体形成やシンデカンやEGFR等との細胞外分子間相互作用に関わり、こうした相互作用によってβ1は活性化構造をとり、がん細胞の形態や転移能を制御している。本論文のPart2においては、β1に存在する12ヶ所のN型糖鎖付加コンセンサスサイトのうち、4-6番目のサイトがα5インテグリンとの相互作用に関わっていること、これらに、細胞膜の近傍にある9-12番目のサイトが加わると活性化が起こること、その場合、糖鎖の非還元末端にα2-6結合でシアル酸残基の付加が重要であること等を明確に示した。これらは、がんの治療法を開発する上で貴重な知見となると考えられる。</p> <p>侯さんは、これらの研究成果を原著論文としてScientific Reports及びFASEB Journal誌に筆頭著者として発表していることも含め、博士論文に相応しいと判断する。</p>			