




論文審査結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第165号	氏名	張 国威
論文審査担当者	主 査 教授	細野 雅祐	
	副 査 教授	関 正幸	
	副 査 教授	顧 建国	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>細胞表面の糖鎖は、細胞接着、移動および浸潤など多数の生物学的過程に関与することが知られている。本研究では高マンノース型と複合型およびハイブリッド型のN-型糖鎖の機能を明確に区別するために、高マンノース型の糖鎖しか作れないN-アセチルグルコサミン転移酵素-I (GnT-I) 欠失細胞 (KO) を樹立し、解析した。その結果GnT-I KO HeLa細胞では、細胞凝集が誘導され、さらに細胞移動が著しく減少することが分かった。また興味深いことに、複合型糖鎖の喪失により間葉系細胞マーカーの低下および上皮系マーカーの増加が認められたことから、細胞に間葉上皮転換(MET)が生じていることを初めて明らかにした。一方、KO細胞にGnT-Iを発現させたRescue細胞では、細胞凝集は抑制され、またMETとは逆のEMTマーカーの発現およびがんの悪性化に関与する非受容体型チロシンキナーゼであるFAKの活性が増強することを確認した。すなわちGnT-Iは、がん細胞における形態、接着能および運動能をより悪性度の高い状態に維持することに貢献しており、これには細胞接着分子であるβ1インテグリンがもつ複合型N-型糖鎖が深く関与していることが示唆された。さらにGnT-Iの発現が、細胞生存および抗がん剤に対する感受性に重要であることも分かった。本研究は、GnT-Iが関与して形成される複合型N-型糖鎖が、癌の悪性化や転移の成立に重要な役割を果たすEMTを促進すること、またインテグリンの糖鎖修飾が抗がん治療の新たな標的となる可能性を示したものであり、がんの新たな治療法を開発する上で貴重な知見を与えるものであると考えられる。本論文の研究手法、結果および結論の論述は明快かつ堅固であり、原著論文としてFASEB Journal誌に筆頭著者として発表していることも含め、博士の学位を授与するに相応しいものと判断する。</p>			