




論文審査結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第172号	氏名	楊 婕
論文審査担当者	主 査 教授 細野 雅祐	副 査 教授 関 政幸	  
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>インテグリンやカドヘリンなどの細胞接着分子は細胞の機能や細胞間コミュニケーションに深く関わる。上皮特異的な細胞間接着分子にEpCAM (Epithelial cell adhesion molecule) がある。EpCAMは、多くのがんにおいて高い発現が認められるため、治療標的・診断および予後のマーカーとして注目されている分子であるが、その機能については不明な点が多い。代表的ながん研究のモデル細胞株7種のEpCAM発現を調べたところ、大腸癌細胞株CW-2および類上皮癌細胞株A431で特に高い発現を見いだした。高発現している細胞におけるEpCAMの機能を明らかにするため、CRISPR/ Cas9 システムを用いて、EpCAM欠失細胞を作成した。CW-2 細胞やA431細胞ともに、EpCAMの発現が無くなると、細胞の形態が長く伸びた形から丸い形に変化した。この変化は、EpCAMが細胞接着・伸展を制御することを示している。また、細胞増殖・移動・コロニー形成能の低下と、インテグリンの下流の中心分子であるfocal adhesion kinase (FAK)や、AKT、ERKなど細胞内のシグナル分子のリン酸化も低下した。インテグリンとEpCAMの生理的相互作用を調べるため、共免疫沈降法を用いて検討したところ、EpCAMはインテグリンβ1鎖と複合体を形成していることが分かった。さらに、インテグリンβ1鎖とヘテロ二量体を形成しているインテグリンα鎖の発現を検討したところ、インテグリンα5鎖の発現がEpCAM欠損により低下することが分かった。このことは、安定的なインテグリンα5β1の発現にEpCAMが重要であることを示唆している。</p> <p>以上から、EpCAMの発現と正に相関するがんの治療抵抗性獲得は、EpCAM-インテグリン複合体による細胞機能の制御に関連する可能性が強く示唆された。これは、今後EpCAM-インテグリン複合体を標的とした新しい抗腫瘍戦略を提案するものである。またこれらの研究成果は、楊さんが筆頭著者である原著論文としてBiochem Biophys Res Commun誌に掲載されており、博士論文として相応しいと判断する。</p>			