




論文審査結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第 183 号	氏 名	梁 彩霞
論文審査担当者	主 査 教授	藤村 務	
	副 査 教授	山口 芳樹	
	副 査 教授	顧 建国	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>梁 彩霞 (リョウ サイシャ) 氏は、膵がんにおける糖鎖修飾の一つであるコアフコシル化の機能とその分子機構を詳細に調べた。コアフコシル化は糖転移酵素の一種である FUT8 によって触媒される。膵がんでは FUT8 の発現が上昇すると報告されているが、膵がんの難治性とコアフコシル化の関係は未解明である。膵がんの研究に広く用いられている MIA PaCa-2 や PANC-1 細胞株に CRISPR/Cas9 を用いて FUT8 を欠損させた細胞を作成し、膵がんにおける FUT8 の機能を明らかにした。FUT8 欠損細胞は野生型に比べて、約 80% の遊走能が阻害された。また、細胞増殖能やコロニー形成能も FUT8 欠損細胞では 50% 以下に減少した。それらの抑制効果は、フコース糖鎖の生合成を選択的に阻害する 2-fluorofucose によるコアフコシル化の阻害でも確認された。また、免疫不全マウスを用いたがん細胞の移植モデルにおいても FUT8 欠損により有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた。そこで、再発など難治性との関わりが深いと考えられているがん幹細胞性に与える影響を検討した。まず、がん幹細胞マーカーの発現を検討したところ、FUT8 欠損細胞では、CD133, CXCR4, C-Met, EpCAM などの発現が減少していた。次に、がん幹細胞の特徴の一つであるスフェロイドの形成能に関しても FUT8 欠損細胞では低下していた。さらに、がん幹細胞の性質の一つである薬物耐性に対しても FUT8 の欠失によって膵がんの治療薬であるゲムシタビンに対する応答性が高められた。これらの結果は、FUT8 の発現が膵がんの幹細胞性の維持に重要であることを示唆している。</p> <p>以上のことから、Fut8 が膵がん細胞において、重要な生物学的機能を果たし、がん幹細胞治療の標的分子になりうる可能性が示された。</p> <p>梁氏は、これらの研究成果を原著論文として <i>BBA Gen Subjects</i> 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>			