

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（歯学）	氏名	Andra Rizqiawan
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
Snail-dependent upregulation of Galectin-1 promoted to complete EMT process in Snail-expressing squamous cell carcinoma cells (Snail 依存的な Galectin-1 発現誘導は Snail による EMT 誘導に関与する)			
論文審査担当者			
主査	教授	高田 隆	印
審査委員	教授	兼松 隆	
審査委員	教授	杉山 勝	
〔論文審査の要旨〕			
<p>上皮間葉転移(EMT: Epithelial-mesenchymal transition)は癌浸潤に関与する機構である。上皮系細胞に生じる EMT はその構造タンパクである E カドヘリンの消失と間葉系細胞の構造タンパクであるビメンチンの獲得によって端的に特徴付けられる。</p> <p>Snail は転写抑制因子であり E カドヘリン遺伝子の発現を抑制するため上皮系細胞における EMT 誘導因子と考えられている。</p> <p>Galectin-1 (Gal-1)はβガラクトシド結合性レクチンファミリータンパクに属し、単一の糖鎖認識ドメインを有し、分泌型では非共有結合によるホモ2量体として存在する。</p> <p>本論文では Snail 遺伝子導入により EMT 形質を獲得させた扁平上皮癌細胞(SCC) 由来株に高発現する遺伝子として同定された Gal-1 の機能解析を行った。</p> <p>Gal-1 遺伝子を過剰発現させた SCC 細胞は上皮間接着を維持していたが、コンフルエント単層培養における創傷閉鎖が集団的細胞移動により加速しており、これは抗 Gal-1 抗体を培地に添加することにより中和された。</p> <p>また、可溶性組換え Gal-1 タンパクの添加によっても創傷を付与したコンフルエント SCC 細胞単層培養における集団的細胞移動は加速したことから、SCC 細胞からのオートクラインによる Gal-1 分泌亢進が、集団的細胞移動加速に関与することが示唆された。</p> <p>Gal-1 遺伝子を過剰発現させた SCC 細胞は真皮を模倣した繊維芽細胞含有コラーゲンゲル上に培養すると、細胞間接着を維持したまま腫瘍胞巣を形成して真皮を模倣したゲル</p>			

中に浸潤したため Gal-1 単独では EMT とは異なった癌浸潤様式が制御されていると考えられた。

Gal-1 遺伝子過剰発現あるいは可溶性組換え Gal-1 タンパク添加した SCC 細胞は特定のインテグリンサブユニット、すなわち $\alpha 2$ および $\beta 5$ の遺伝子発現を亢進していたが、 $\alpha 2$ サブユニットが構成する $\alpha 2 \beta 1$ インテグリンあるいは $\beta 5$ サブユニットが構成する $\alpha V \beta 5$ インテグリンに対する特異的中和により Gal-1 依存的な試験管内での浸潤能亢進は阻害された。

また、可溶性組換え Gal-1 タンパクは SCC 細胞においてシグナル伝達分子 JNK を活性化したが、JNK 阻害剤によって Gal-1 依存的なインテグリン $\alpha 2$ およびインテグリン $\beta 5$ の遺伝子発現亢進と創傷を付与したコンフルエント単層培養における Gal-1 依存的な集団的細胞移動は抑制された。

さらに、Snail を恒常発現しながらも EMT 形質に可逆性を示す SCC 細胞においても可溶性組換え Gal-1 タンパクは集団的細胞移動能を亢進させたのみならず、EMT 出現頻度を顕著に促進した。

以上の結果から、本論文は可溶性 Gal-1 は SCC 細胞の集団的移動能を高めるだけでなく、Snail 発現が恒常的な SCC 細胞においては Snail 依存的 EMT の完遂に関与することを明らかにし、可溶性 Gal-1 が癌の浸潤能獲得の分子機構の一端を担うことを示唆したものである。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（歯学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。