

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御科学領域 泌尿器腫瘍学教育研究分野 岡本 哲平
指導教授氏名	大山 力
論文審査担当者	主 査 鬼島 宏 副 査 土田 成紀 副 査 水沼 英樹
(論文題目) Core 2 O-glycan-expressing prostate cancer cells are resistant to NK cell immunity (Core2 O-glycan を発現している前立腺癌細胞は NK 細胞の免疫に対し抵抗性をもつ)	
(論文審査の要旨) 細胞表面に発現する糖タンパク質の糖鎖は糖転移酵素により伸長し、タンパク質の機能を修飾することによって発癌や癌の浸潤、転移の過程で大きな役割を果たしている。重要な糖転移酵素である Core2 β -1,6-N-acetylglucosaminyltransferase (C2GnT)は、O-glycan に Core2 構造を付加する酵素である。申請者は、前立腺癌細胞における Core2 O-glycan の発現が NK 細胞抵抗性におよぼす影響とその分子機構について検討した。本論文では、転移性前立腺癌由来の高悪性度形質で、C2GnT を高発現している前立腺癌細胞株(PC3)と、siRNA にて C2GnT をノックダウンした細胞株(PC3C2KD)を用いて、次の結果を得た： <ol style="list-style-type: none"> (1) PC3 が発現している MUC1 の分子量は PC3C2KD と比べて大きく core2 O-glycan の形成が示唆された。さらに、PC3 の LEL 免疫沈降物においても MUC1 の分子量は PC3C2KD のものよりも大きく、O-glycan に poly-N-acetyl-lactosamine 構造が付加されていることが示唆された。 (2) Cytotoxicity assay および TRAIL 感受性では、PC3C2KD と比べて PC3 の傷害率と感受性は有意に低かった。一方、TRAIL のレセプターである DR4 の発現量は両者間に有意差を認めなかった。また、NK 細胞と前立腺癌細胞の結合率と Granzyme B 分泌量は PC3 で有意に低かった。 以上の検討より、C2GnT を高発現した前立腺癌細胞では poly-N-acetyl-lactosamine が形成され、NK 細胞の攻撃を回避することで高転移能を獲得していると解明された。本論文は、前立腺癌の糖鎖に焦点をあて、糖鎖発現の分子機構とその意義を証明し、前立腺癌の高悪性度形質の機序の一端を解明した内容で、学位授与に値する。	
公表雑誌等名	Molecular Medicine Reports 7: 359-364, 2014