

## 論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	領域 機能再建・再生科学 教育研究分野 泌尿器移植再生医学 氏名 三上 穰太郎
指導教授氏名	大 山 力
論文審査担当者	主 査 土田 成紀 副 査 鬼島 宏 副 査 水沼 英樹
(論文題目) I-branching <i>N</i> -acetylglucosaminyltransferase regulates prostate cancer invasiveness by enhancing $\alpha 5\beta 1$ integrin signaling (I-branching glycan はインテグリンシグナルを活性化し前立腺癌の浸潤を亢進する)	
(論文審査の要旨) I-branching <i>N</i> -acetylglucosaminyltransferase (GCNT2)は GlcNAc $\beta$ 1-6Gal の分岐型糖鎖を形成する酵素であり、前立腺癌での発現を調べ、癌の浸潤に果たす役割について、前立腺癌細胞で同酵素の発現を抑制したり、分岐型糖鎖 (I 抗原) が結合する糖脂質や <i>O</i> -glycan の合成阻害剤を用いるなどして詳細に検討している。  得られた主な結果は以下の通りであった。 1 前立腺全摘除を受けた前立腺癌 156 例の免疫組織化学による GCNT2 陽性率は pT3 以上で 82.8%と高率であった。GCNT2 陽性の症例は予後が不良であった。 2 GCNT2 高発現前立腺癌細胞株 (DU145) は低発現株に比べ、遊走能と浸潤能が亢進していた。高発現株で GCNT2 の発現を抑えると遊走能と浸潤能は低下した。 3 高発現株で GCNT2 の発現を抑えると分岐型糖鎖は減少した。高発現株を糖脂質や <i>O</i> -glycan の合成阻害剤で処理しても分岐型糖鎖は減少した。 4 高発現株ではフィブロネクチン処理により AKT はリン酸化されたが、GCNT2 の発現を抑えるとリン酸化は低下した。高発現株を抗インテグリン抗体で処理し、フィブロネクチンとの結合を抑えると、AKT のリン酸化は抑制された。また、高発現株を糖脂質の合成阻害剤で処理しておくともフィブロネクチン処理による AKT のリン酸化は抑制された。  これらの結果から GCNT2 は分岐型糖鎖を合成することによりインテグリン-フィブロネクチンを介する AKT のリン酸化を促し、前立腺癌浸潤を促すと結論している。本研究は、前立腺癌浸潤の機序を明らかにし、浸潤を抑えるための新たな標的を提供するもので学位授与に値する。	
公表雑誌等名	Cancer Science 印刷中