

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 アイマン ジダシ アハメド エルマンスリ

審査担当者	主査	教 授	秋田 弘俊
	副査	教 授	松野 吉宏
	副査	教 授	白土 博樹
	副査	教 授	近藤 亨

学 位 論 文 題 名

Analysis of mechanism of adaptor protein Crk-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) and its implication to human cancer metastasis
(アダプター分子 Crk による上皮間葉移行機構とヒト癌転移誘導におけるその役割の解明)

Crk-I 及び Crk-II はそれぞれ異なるシグナル調節を行うことが示唆されており肺癌を含む多くの癌腫での高発現が報告されているが、肺癌の転移誘導メカニズムにおけるそれぞれの分子の役割は不明である。

今回の研究では、以下の 6 つのストラテジーを用いて肺癌転移における Crk-I と Crk-II の役割を検討した。①肺癌細胞における Crk-I/II 及び Crk 結合蛋白の発現解析、②サイトカインや成長因子による Crk-I/II の発現誘導、③Crk-I/II それぞれの高発現肺癌細胞株を用いた表現型の解析、④Crk-I/II それぞれの高発現肺癌細胞株における上皮間葉移行関連分子の発現解析、⑤Crk-I/II による TGF- β 誘導上皮間葉移行(epithelial-mesenchymal transition; EMT)調節解析、⑥ヒト肺癌検体における CrkI/II の発現と予後の解析。

過去の研究を合わせ、申請者は肺癌では浸潤部位において癌周囲環境における TGF- β 1 が Crk-I 及び Crk-II 発現を誘導し Rac1 及び RhoA の活性亢進を介して Snail、Slug の発現亢進を介した相互排他的な EMT 誘導により転移巣が形成されるというメカニズムを推測した。また、癌細胞自身もオートクラインのメカニズムにより TGF- β 1, TGF- β R の発現亢進を介して転移能を上昇させる可能性を推測した。これらの現象は Crk-I 高発現細胞株において優位に見られた。本研究によって、肺癌細胞における Crk-I/II 発現とその周囲環境に存在する TGF- β 1を含むサイトカイン、成長因子との相互作用を阻害することにより転移を含む癌の悪性化を制御できる可能性が示唆された。

発表後、副査の近藤教授から Crk-I よりも Crk-II の発現が肺癌細胞株で亢進しているがサイトカインや成長因子と Crk-II のリン酸化のメカニズム、Crk による TGF- β 1, TGF- β 1R 発現制御メカニズムなどについて質問があった。副査の松野教授から肺癌標本における浸潤部位の定義や E-cadherin との関連に関して質問があった。また副査の白土教授から TNM 分類や病期との相関に関して質問があった。最後に、主査の秋田教授から Crk-I 及び Crk-II の発現を免疫染色で区別することは可能かなどに関して質問があった。

申請者はこれらの質問に対して自らの研究結果や先行研究の研究成果に基づいて概ね妥当な回答を行った。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。