

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1337 号	氏 名	中 村 聡
論文審査担当者	主 査 伊 藤 研 一 副 査 小 泉 知 展 ・ 平 塚 佐 千 枝		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>Rho ファミリーの低分子量 GTPase である RAS homolog family member A (RhoA) と Rho ファミリー GTPase のグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) である Vav1 は、アクチンなどの細胞骨格に関連する経路を活性化し、細胞の形状、接着、運動性を制御することが報告されている。本研究では、胃がんにおける変異型 RhoA の存在によるシグナル変化を調べ、RhoA が上皮性がんにおいてどのような役割を果たすかを明らかにすることを目的とした。方法として、RhoA 野生型 WT と RhoA 変異型 R5W、G17E、Y42C を胃癌細胞株 MKN74 にレトロウイルスで導入し、RhoA 変異型が安定発現する細胞株を作成し、in vitro で形態学、増殖、遊走/浸潤試験、in vivo で腹膜異種移植試験を行った。</p> <p>その結果、中村らは次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. RhoA 変異型 G17E および Y42C は、胃癌細胞株 MKN74 への遺伝子導入により形態的变化を誘導した。また、RhoA 変異型 G17E の遺伝子導入で遊走能、浸潤能が亢進した。しかし、これら浸潤能亢進の機序は RhoA 下流シグナルである RhoA ROCK pathway とは異なる経路による制御と考えられた。2. RhoA 変異型 G17E の遺伝子導入で Rho ファミリーを活性化させるグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF) である Vav1 発現が亢進することが分かった。Vav1 は RhoA 変異型 G17E を遺伝子導入した胃癌細胞株における浸潤能の亢進に関与し、Vav1 は RhoAG17E に特異的に結合し、Matrix metalloproteinase-9 (MMP9) を介して浸潤能を制御していた。3. ノードマウスの腹膜播種モデルにおいて、RhoA 変異型 G17E 導入細胞は、野生型 WT 導入細胞と比較して腹膜播種結節形成を促進した。Vav1 をノックダウンすることで腹膜播種形成は抑制されることがわかった。 <p>以上の結果から、RhoA 変異型 G17E は Vav1 と結合することで Vav1 発現が亢進し、それにより MMP9 を介して胃癌細胞の浸潤を促進することが示唆された。したがって、RhoA 変異を持つびまん性胃がんにおいて、RhoAG17E/Vav1 シグナルは、新規の治療標的として、また新規治療標的の検索の足掛かりとして有用である可能性が示唆された。以上から、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			