

氏名	I WAYAN SUMARDIKA
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 5914 号
学位授与の日付	平成31年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	$\beta$ -1,3-galactosyl-0-glycosyl-glycoprotein $\beta$ -1,6-N-acetylglucosaminyltransferase 3 increases MCAM stability, which enhances S100A8/A9-mediated cancer motility ( $\beta$ -1,3-galactosyl-0-glycosyl-glycoprotein $\beta$ -1,6-N-acetylglucosaminyltransferase 3 は、MCAMタンパク質の安定性を上昇させ、S100A8/A9誘導性のがん細胞走化性を促進する)
論文審査委員	教授 森実 真 教授 竹居孝二 准教授 松浦栄次

### 学位論文内容の要旨

我々はこれまで、S100A8/A9の新規受容体群(EMMPRIN, NPTN $\alpha$  &  $\beta$ , MCAM, ALCAM)を同定し、特にEMMPRIN, NPTN $\beta$ , MCAMのメラノーマ肺指向性転移における重要性を示した。これら3つの受容体は高度に糖鎖付加を受けているが、その意義が不明であった。本研究では、その意義について検討を行った。解析から、 $\beta$ -1, 6-N-acetylglucosaminyltransferase 3 (GCNT3)が上記3種の中でもMCAMの糖鎖修飾を行い、MCAMの安定性を上昇させることで、S100A8/A9に対する反応性を向上させることが判明した。これが、S100A8/A9による細胞の走化性促進に大きく寄与していたのである。さらに、GCNT3の機能抑制により、メラノーマのS100A8/A9による走化性の亢進が効率よく遮断されることも明らかとなった。

### 論文審査結果の要旨

S100A8/A9およびその受容体群(EMMPRIN, NPTN $\alpha$ & $\beta$ , MCAM, ALCAM)はがん細胞の増殖および転移に重要な役割を果たしている。これらの3つの受容体は高度に糖鎖付加を受けているがその意義は不明である。本研究ではその意義について検討された。

原発および転移メラノーマ細胞を用いた解析により、 $\beta$ -1,6-N-acetylglucosaminyltransferase 3 (GCNT3)が上記3種受容体の中でもMCAMの糖鎖修飾を行い、MCAMの安定性を上昇させることでS100A8/A9に対する反応性を向上させることが判明した。またGCNT3の機能抑制により、メラノーマのS100A8/A9による走化性の亢進が効率よく遮断されることも示された。

委員からはGCNT3がMCAMの安定性を上昇させる詳細なメカニズム、他のglycosyltransferaseの関与の可能性、また実験手技などに関して質問があったが、本研究者は今回の評価方法およびその限界について説明し、丁寧に回答した。

本研究はGCNT3がMCAMタンパクの安定性を上昇させ、S100A8/A9誘導性のがん細胞性走化性を促進することを見出し、その特異的阻害剤は新しい抗がん剤になり得ることを示した。重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。