

## 審査の結果の要旨

氏名 Armin Rump

本研究は卵巣癌の癌抗原 CA125 と、中皮細胞、中皮腫及び卵巣癌の癌抗原である Mesothelin との分子間相互作用によって、これらの分子を発現した細胞間の結合を起こすことを明らかにしたものであり、下記の結果を得ている。

1. CA125 と Mesothelin の分子的結合を複数の方法によって証明している。
  - A: 発現クローニング法によってヒト卵巣癌細胞株 OVCAR-3 の cDNA ライブラリーから Mesothelin の結合蛋白質として独立した二つのクローンとして CA125 の部分は配列が単離された。
  - B: フローサイトメトリー法によって、ヒト及びマウス Mesothelin が CA125 を発現している OVCAR-3 細胞に結合し、この結合がマウス Mesothelin 特異的モノクローナル抗体 B35 によって阻害された。
  - C: Mesothelin と CA125 とを同時に形質移入した COS 細胞から CA125 抗体で Mesothelin が免疫沈降されるが、Mesothelin または CA125 を単独で形質移入した COS 細胞では Mesothelin が免疫沈降されない。このことから CA125 と Mesothelin の結合を生化学的に確認された。
2. CA125 と Mesothelin との結合によって、これらが発現している細胞間の結合することを証明するために細胞結合アッセイ法を開発した。その結果、CA125 を発現する OVCAR-3 細胞は、マウス Mesothelin を発現する細胞株及びマウス胎仔横隔膜初代培養細胞に対して結合した。この異なる細胞間の結合は B35 抗体により用量依存的に阻害された。胎仔横隔膜細胞の Mesothelin を発現する細胞は、腹膜の中皮細胞を含むと考えられ、卵巣癌細胞が腹腔内へ転移する際に CA125 と Mesothelin による異なる細胞間の結合に関与することが示唆される。
3. 卵巣癌生検切片の免疫染色によって、CA125 と Mesothelin とが共発現していることを示した。
4. 公開されている遺伝子発現データベースを解析し、CA125 と Mesothelin は高い相関性を持って発現していることを見出した。

以上、本論文は卵巣癌の癌抗原である CA125 と Mesothelin が、これらが発現している異なる細胞間の接着に強く関与していることを示した。これまで CA125 の結合蛋白質は知られていたが、生物学的機能を示す報告はなかった。本研究は、卵巣癌の転移機構に関する CA125 の生物学的機能を示す初めての報告であり、卵巣癌の転移に関して重要な発見であると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。