

[別紙 2]

審査結果の要旨

氏名 東 浩太郎

本研究は、小児に好発する悪性腫瘍である骨肉腫において、その予後改善の妨げとなっている肺転移の形成に関与する因子を探索したものである。チロシンリン酸化の違いがシグナル伝達の違いを反映しているのではないかという仮説に基づき、ヒト骨肉腫細胞株 **HuO9** から樹立された低転移性株・高転移性株の比較を行ったところ、インテグリンシグナルに関与し、細胞外基質との接点である接着斑に局在するパキシリンのチロシンリン酸化が高転移性株において亢進していることが示された。

さらに詳細な解析により、高転移性株においては、パキシリンの発現自体が上昇しており、パキシリンをリン酸化する **Src** ファミリーチロシンキナーゼの活性も上昇していることが示された。また、**RNAi** によるパキシリンの発現抑制に伴い、細胞の運動能が低下することも示されており、パキシリン自体が細胞の運動性に関与することも確認されている。

以上の結果より、ヒト骨肉腫細胞において、パキシリンの過剰発現と **Src** ファミリーキナーゼの活性亢進が相乗的に作用することにより、転移性を高めていることが、本研究により明らかにされた。これは、パキシリンとがん細胞の転移性を関連づける最初の報告であり、また骨肉腫の肺転移の予防・治療に対し **Src** ファミリー、パキシリン、およびその下流分子が標的となりうることを期待させるものである。従って、本研究は学位の授与に値するものとする。