

審査の結果の要旨

氏名 栗栖修作

申請者、栗栖修作の論文は、がんの悪性化過程において、がん細胞が如何に細胞遊走能を亢進させ、浸潤・転移能を獲得するかを調べた細胞生物学的研究の成果を述べたものである。がんの転移はヒトのがんの死亡原因の90%を占めるにもかかわらず、非浸潤性のがん細胞が浸潤能を獲得し、転移性の悪性がんに変化する過程の分子メカニズムには不明な点が多い。従って、浸潤能の獲得機構を分子レベルで理解することは、効果的ながんの治療法を確立する上で非常に重要である。

論文の前半は、マウス・メラノーマ細胞が転移能を獲得する過程で Rho ファミリー低分子量Gタンパク質 Rac の活性化、及びその下流因子である WAVE2 の発現量の増加が起こることで、メラノーマ細胞が自身の浸潤能を亢進させることを証明している。この増強された Rac-WAVE2 のシグナル伝達はメラノーマ細胞の転移にも必須の要素であることも示している。WAVE はアクチン重合を促進し、細胞遊走を司ることが知られてはいたが、申請者の研究により、がんの悪性化という病的進展に深く関与することが初めて示唆された。また、WAVE は WAVE1-3 のアイソフォームがあることが知られているが、三者ともアクチン重合を促進する能力においては同等であると考えられていた。しかし、このマウス・メラノーマ細胞では WAVE1 と WAVE2 の発現量が同レベルであるにもかかわらず、WAVE1 は浸潤・転移に必須ではなく、WAVE2 が決定的な役割を果たすことを示した点は、WAVE アイソフォーム間の機能的差異を示唆するもので興味深い。

浸潤は細胞外基質中の三次元的な細胞遊走であると考えられる。浸潤の分子機構の解明が遅れている原因の一つとして、三次元的な細胞遊走の解析が困難であることが挙げられる。論文の後半では、三次元コラーゲン培養系を用いて、ヒトのがんの浸潤の分子メカニズムとして Rac-WAVE2 シグナルが広く共通する機構であるかを検証している。ヒトがん細胞の浸潤形態はがんの種類により大きく三つの形態（ブレビング遊走・間葉性遊走・中間型遊走）に分類できることを発見している。この三者の中で間葉性遊走は WAVE2 の活性により支配されるが、ブレビング遊走は WAVE2 に依存せず、ROCK/Rho kinase の活性を必要とし、WAVE2 シグナルとは独立したアクトミオシン系を介して浸潤していた。中間型の遊走は WAVE2 と ROCK の両者の活性を同時に阻害した場合でのみ抑制され、中間型遊走は WAVE2 依存性の遊走と ROCK 依存性の遊走の二つを併せ持つ浸潤形態であった。以上により、これまで不明であった三次元基質中での細胞遊走の分子基盤の一端が明らかとなり、WAVE2 は間葉性遊走に分類される種のがんの浸潤において必須の因子になっていることが分かった。

本研究はがん細胞の浸潤の分子メカニズムに関する細胞生物学に大きく貢献するものである。よって、申請者の栗栖修作は、博士（薬学）の学位を授与されるにふさわしいと判断する。