

## 学位論文内容の要旨

学位申請者	水戸 晶子 【理学専攻 平成27年度生】	要 旨
論文題目	レクチン ZG16p の大腸がん細胞増殖抑制活性の分子機構	<p>ZG16p はヒト腸管に高く発現しているマンノースとヘパリンに結合するレクチンで、腸上皮の杯細胞から管腔に分泌され、粘膜層に局在している。大腸がん患者のがん組織では ZG16p の発現量が低下していること、ZG16p 低発現群の患者の予後が不良であることが報告されている。本研究では、ZG16p が大腸がんの進行に抑制的にはたらく可能性をヒト大腸がん由来細胞株及び大腸がん患者由来腫瘍オルガノイドを用いて検証し、その作用機序に関して解析を行なった。</p> <p>ヒト大腸がん細胞株 Caco-2 に ZG16p 遺伝子を過剰発現させたところ、増殖性の低下が見られた。ZG16p のリコンビナントタンパク質をヒト大腸がん細胞株 Caco-2、LS174T、HCT116、HCT15 の培地に添加して培養すると、全ての細胞株の増殖が抑制された。ZG16p を添加して培養した Caco-2 細胞では、ヌクレオチドアナログ EdU の取り込みが著しく減少し、DNA 合成が強く抑制されていることが明らかになった。PCR アレイ解析では複数の細胞周期関連遺伝子の発現が変化している結果が得られた。大腸がん患者由来の腫瘍オルガノイドを用いた三次元培養系では、ZG16p は EGF 要求性株の増殖を抑制したが、ニッチ因子非要求性株の増殖は抑制しないことから、ZG16p が EGF シグナリングを阻害することで大腸がん細胞の増殖を抑制する可能性が考えられた。ZG16p のマンノース非結合性変異体 D151A、ヘパリン非結合性変異体 M5 はともに Caco-2 細胞の増殖を抑制しなかった。ZG16p と D151A は Caco-2 細胞表面に結合したが、M5 は結合しなかった。これらの結果からは、ZG16p はヘパリン結合部位を介して Caco-2 細胞表面に結合し、マンノース結合部位の Asp151 残基を介して増殖抑制作用を発現すると考えられた。ZG16p 添加により増殖抑制がおこった Caco-2 細胞では、アポトーシス、細胞老化、細胞周期 G0 期への移行はいずれも観察されず、分化の進行による増殖抑制の可能性が考えられた。</p> <p>本研究により、腸管粘膜中のレクチン ZG16p は大腸がん細胞増殖を抑制する新たな抗腫瘍因子であることが明らかになった。さらには、がん細胞の表面の糖鎖とそれに結合するレクチンの相互作用を介して細胞増殖が制御される機構が存在することがわかった。</p>
審査委員	(主査) 教授 相川 京子	
	教授 小川 温子	
	准教授 宮本 泰則	
	准教授 棚谷 綾	
	室長 (国研国立国際医療研究センター研究所 肝炎・免疫研究センター) 河村 由紀	

