

氏 名	澤山 忠司
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	第 6 1 9 号
認定課程名	防衛大学校理工学研究科後期課程
学位授与年月日	令和元年8月30日
論文題目	CDCP1 細胞外ドメインを介した癌の浸潤・転移機構に関する研究
審査担当専門委員	(主査) 横浜市立大学 教授 竹居 光太郎 北里大学 教授 浜崎 浩子 横浜市立大学 教授 鈴木 厚

### 審査の結果の要旨

癌細胞の浸潤・転移に関連する足場非依存性の細胞浮遊状態には細胞膜上に発現する膜貫通型の膜タンパク質 CUB domain-containing protein 1 (CDCP1)が深く関与することが知られている。CDCP1 の細胞内ドメインにおけるシグナル伝達が足場非依存性能や細胞移動能を制御することは多くの研究によって解明されてきたが、CDCP1 の細胞外ドメインの役割についての研究は少なく、多くが未解明であった。本研究は、機能が解明されていない CDCP1 の細胞外ドメインの足場非依存性能や細胞移動能について分子生物学的・生化学的手法を主として解析によってその構造機能連関の一端を解明した。

CDCP1 同士の同種多量体形成を確かめるため、FLAG または HA タグを付したタンパク質を作製して免疫沈降法や免疫細胞化学的手法によって CDCP1 同士の結合能を検討して同種多量体形成の存在を確かめた。次に、CDCP1 の細胞外ドメインが多量体形成に重要であるかを検証するために細胞外ドメイン欠失変異体を作製して同種多量体形成能を調べた結果、細胞外ドメイン同士の結合によって多量体形成がなされること、さらに細胞外ドメインの内、特に CUB2 ドメインが重要であることを見出した。引き続き、細胞外ドメイン欠失変異体を用いて細胞外ドメイン同士の多量体形成能が及ぼす機能として、足場非依存性によるコロニー形成能、および wound healing assay における細胞移動能を解析し、これらの機能において細胞外ドメインが重要であり、特に CUB2 ドメインが重要であることを見出した。更に、CUB2 ドメインの添加による多量体形成の阻害が引き起こす細胞内シグナル伝達系の変化を解析し、SFK のリン酸化と PKC $\delta$  のリン酸化が有

意に減少することから、CUB2 ドメインを介したシグナル伝達系として SFK と PKC  $\delta$  のリン酸化が亢進することが明らかになった。以上の多種の分子生物学的・細胞生物学的実験によって、CDCP1 の細胞外ドメイン(特に CUB2 ドメイン)による同種多量体形成が癌細胞の転移に関連する細胞運動能に密接に関係することが明らかにされた。最後に、CDCP1 を介した細胞間接着と集団的細胞運動能についても解析し、CDCP1 の同種多量体形成に関わることも示唆する結果を得た。

本研究は CDCP1 細胞外 CUB2 ドメインによる同種多量体形成能による SFK-PKC  $\delta$  シグナルが足場非依存性能や細胞運動能に深く関わることを明らかにし、癌の浸潤・転移に関連する細胞イベントを解明するもので、癌研究領域において意義ある研究結果をもたらしている。実験方法や実験結果の解釈などは妥当であり、澤山氏は博士の学識を有すると認められたため、博士(理学)として合格と判定した。