

論文審査の要旨

報告番号	総研第 374 号	学位申請者	畠中 美帆
審査委員	主査	古川 龍彦	学位
	副査	小澤 政之	副査
	副査	中川 昌之	副査
			夏越 祥次

Cleaved CD147 Shed from the Surface of Malignant Melanoma Cells

Activates MMP2 Produced by Fibroblasts

(悪性黒色腫細胞の細胞膜上に発現する CD147 は切断され線維芽細胞が産生する MMP2 を活性化する)

CD147/basigin は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する膜貫通型糖蛋白で種々の正常臓器に分布している。悪性黒色腫細胞を含む悪性腫瘍細胞の表面で発現が増強しており、腫瘍の増殖、matrix metalloproteinases (MMP) の産生を介する浸潤、転移、血管新生に重要な役割を果たしている。過去に学位申請者は、悪性黒色腫細胞に発現している CD147 は周囲の線維芽細胞に作用し MMP 産生を誘導することで、癌の浸潤を促進していることを報告してきた。しかし CD147 が悪性黒色腫細胞から線維芽細胞へ伝達される機構の詳細は明らかにされていなかった。その機構としては黒色腫細胞膜上に発現する CD147 の細胞外ドメインが切断され線維芽細胞に作用する可能性のほか、近年細胞間伝達機構に関与していると注目されているマイクロベジクルやエキソソームなどの膜小胞が介在している可能性が考えられる。学位申請者は、悪性黒色腫細胞 A375 細胞の細胞培養上清を用いて CD147 の線維芽細胞への伝達機構について検討した。その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

1. A375 細胞の培養上清を遠心分離で分解して電子顕微鏡で観察すると 20,000×g と 100,000×g で分離した膜小胞は、過去に報告されたマイクロベジクルおよびエキソソームのサイズと合致した。また、100,000×g で分離した画分はエキソソームマーカーである CD81 を発現していた。
2. 分離したマイクロベジクル、エキソソーム、それらを除去した上清中に完全長の CD147 の発現を認めた。上清中には shed form の CD147 をより多く認めた。
3. A375 細胞から回収した上清で線維芽細胞を刺激すると、線維芽細胞が存在しない場合と比べて優位に MMP2 活性が増強した。CD147 shRNA 発現 A375 細胞の上清ではその活性化は抑制された。マイクロベジクルやエキソソームは MMP2 を活性化しなかった。

これまで腫瘍細胞膜上の CD147 がどのような経路で線維芽細胞に作用するのか解明されていなかったが、本研究により、悪性黒色腫細胞膜上に発現する CD147 の細胞外ドメインが切断され、shed form として周囲の線維芽細胞に作用し MMP2 を活性化していることが明らかにされた。本研究では、臨床的に問題となる腫瘍細胞の転移・浸潤に対する CD147 の伝達メカニズムを明らかにしている点で非常に興味深い。以上から、学位論文として十分な価値を有するものと判定した。