

## 論文の内容の要旨

### 検体由来膠芽腫細胞を用いた膜たんぱく質 PCDH10 の機能解析

(Molecular and functional analysis of PCDH10)

越前 佳奈恵

グリオブラストーマ（膠芽腫）は最も悪性度が高い脳腫瘍である。周辺組織への浸潤性が高く、手術での全摘出は困難であり、診断後の5年生存率は10%以下である。本研究では膠芽腫に対する抗がん剤開発のための新規分子標的の探索を目的として、検体由来膠芽腫細胞株を用いて網羅的 RNAi スクリーニングを行った。この中で見出された7遺伝子のうち、抗体医薬の標的となる可能性のある膜たんぱく質をコードする PCDH10 遺伝子に着目し、膠芽腫細胞株における機能を解析した。本研究では膠芽腫検体より樹立した膠芽腫細胞株を用い、siRNA によって内在性の PCDH10 の発現を抑制して、様々な解析を行った。その結果、PCDH10 の発現抑制によって、膠芽腫細胞株の運動能や浸潤能が抑制されるだけでなく、細胞増殖抑制、アポトーシスの促進が起り、さらに腫瘍形成能が抑制されることが明らかとなった。膠芽腫検体の腫瘍組織での発現を確認するため、膠芽腫検体組織切片の染色を行った結果、半数以上の検体において腫瘍細胞での PCDH10 の発現が認められた。以上の結果から、PCDH10 は新たな抗体医薬の標的となる可能性があると考えられる。

Two-hybrid 法を用いて結合因子の探索を行った結果、PCDH10 の細胞内結合因子として新たに Cul3 ユビキチンライゲース複合体のアダプターたんぱく質である KLHL20 を同定した。本研究では PCDH10 が KLHL20 複合体によるポリユビキチン化修飾の基質となること、KLHL20 の発現抑制によって PCDH10 の細胞内局在が変化することを明らかにした。また、KLHL20 の発現抑制によって PCDH10 依存的に細胞間結合力が増大することから、KLHL20 が内在性の PCDH10 たんぱく質量を局所的に調節することによって、時空間的に細胞間接着を制御していると考えられた。