

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 青山大輔

論 文 題 目

Involvement of TGF β -Induced Phosphorylation of the
PTEN C-Terminus on TGF β -Induced Acquisition of
Malignant Phenotypes in Lung Cancer Cells

(TGF β 誘導による肺癌細胞の悪性表現型獲得における PTEN-C 末端リン酸化の
関与)

論文審査担当者

主 査

委 員

名古屋大学教授

高橋 隆



名古屋大学教授

委 員

豊田 伸哉



名古屋大学教授

委 員

名古屋大学教授

長谷川 好規



指導教授

長谷川 好規



論文審査の結果の要旨

腫瘍微小環境由来 TGF β は肺癌悪性表現型獲得の重要な因子であることが知られている。PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted from chromosome 10) はその phosphatase 活性により TGF β で活性化される Akt・FAK 経路に対して負の制御をもたらす。しかし、肺癌では PTEN の遺伝子変異はほとんど見られないにも関わらず TGF β シグナルの活性化がしばしば観察される。こうした中、PTEN C 末端のリン酸化により PTEN の phosphatase 活性が減弱することが報告された。

本研究では、肺癌細胞において TGF β が PTEN C 末端リン酸化修飾を介して PTEN 活性減弱をもたらす可能性を明らかにした。さらに、PTEN C 末端 4 リン酸化部位アラニン置換 (PTEN 4A) 遺伝子を導入した肺癌細胞株を用いて、PTEN C 末端リン酸化修飾が TGF β 誘導肺癌悪性表現型獲得を制御できる可能性を明らかにした。また、PTEN C 末端リン酸化修飾が TGF β 刺激による β -catenin 発現の細胞膜から細胞質内への移行を制御することを介して TGF β 誘導 EMT 表現型獲得を抑制することを示した。

本研究の新見地と意義は要約すると以下のとおりである。

1. TGF β により PTEN 発現自体が低下し、かつ TGF β により細胞内のセリン・スレオニンキナーゼ活性が上昇し PTEN リン酸化が誘導されるためと考える。PTEN C 末端をリン酸化することが報告されているキナーゼとして CK2、GSK3 β 、Src 等があげられるが、どれも PTEN を特異的にリン酸化するというわけではなく、特異的なリン酸化阻害薬は新たな治療薬につながる可能性がある。
2. PTEN は C 末端にある PDZ binding domain を介して β -catenin と interaction を持つことが知られている。 β -catenin の細胞膜から細胞内への移行には β -catenin のチロシンリン酸化の関与、また β -catenin 自体の分解についてはセリン・スレオニンリン酸化の関与が報告されている。PTEN^{wt} では細胞質内への β -catenin 移行が生じ PTEN^{4A} はこれを抑制したことから、PTEN が open conformation を保ち β -catenin と強固に binding することが重要と考えられ、PTEN 4A は β -catenin が膜から解離する部分を制御していることが推測される。
3. 今回、微小環境因子の一つである TGF β を用いたが、微小環境因子にはその他の成長因子や組織低酸素刺激など様々な刺激があり、それらによって生じるシグナル伝達経路を PTEN は包括的に抑制する可能性があると考えられ、一つのレセプター阻害にとどまらないことが重要であると考えられる。PTEN C 末端リン酸化部位修飾が、腫瘍微小環境由来因子による上皮間葉系移行および細胞遊走能亢進で示される悪性表現型を制御するうえで重要な標的になる可能性がある。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	青山 大輔
試験担当者		主査	高橋 隆	豊岡 伸哉
		指導教授	長谷川 好規	

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. TGFβにてPTENのリン酸化比率が増加する理由について
2. β-catenin経路においてPTENはどう関与しているかについて
3. インヒビター使用との違いも含め、PTEN C末端リン酸化修飾の
治療戦略上の意義について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。