

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 王美鴻

論文題目

Silencing of STRN4 suppresses the malignant characteristics of cancer cells

(STRN4の抑制はがん細胞の悪性形質を抑える)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

加藤 昌志 

委員

名古屋大学教授

門松 健江 


委員

名古屋大学教授

室原 豊明 

指導教授

名古屋大学教授

後藤 秀実 

論文審査の結果の要旨

STRN, STRN3, STRN4からなるStriatinファミリータンパク質は大型のタンパク質複合体を形成するための追加タンパク質に結合するマルチドメインを持つタンパク質である。我々は過去にSTRN4がMINK1, TNIK, MAP4K4と呼ばれるがんの抑制や促進に関与するプロテインキナーゼに直接結合することを報告した。しかしSTRN4ががん促進に関与しているかはまだ不明である。この報告で我々はSTRN4ががんを悪性化に関与するかを検証した。我々はSTRN4の抑制はがん細胞の増殖、移動、浸潤、非足場依存性増殖を抑制することを見出した。さらにSTRN4の抑制はすい臓がん細胞のgemcitabineに対する感受性を増加させた。最後に我々はSTRN4の抑制はマウスにおけるがん細胞の増殖、転移も抑制することを見出した。我々の結果はSTRN4ががん悪性化の促進機能を持ちうることを示している。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. PP2A はがん抑制因子だが、がんにおいて PP2A は機能的に不活性化していると考えられており、また PP2A の機能欠損や制御異常は細胞のシグナルに影響を与えるとされ、さらにいくつかの細胞種における検証結果から PP2A の足場、調節サブユニット変異や異常発現は PP2A のがん抑制効果を減少させることが示されている。これらは PP2A の変質は自身の関与するパスウェイの制御を喪失することを意味する。データベース情報から STRN4 はいくつかのがんにおいて高発現していることが判明している。我々のがん細胞でなく正常組織における STRN4 の発現や、STRN4 の変異の有無を確認しておらず、さらに他の PP2A のサブユニットやそれに関係するシグナルの調査も行っていないが、以上のようなことを踏まえて PP2A の活性化は異常な STRN4 によって抑制されてしまうのではないかと考えられる。
2. STRN4 ががんを誘導する STRIPAK の別の構成因子である MINK1 と直接結合することと STRN4 抑制は多核を誘導することが報告されたが、STRN4 ががんにおいてどのような機能を持つかはまだ不明である。
3. STRN4 はカルシウム依存的にカルモジュリンに結合するため、足場やシグナル調整因子として機能すると思われる。我々は STRN4 の機能が PP2A を介しているのかを確かめていないが、striatin ファミリーは基礎的な生命活動に重要な STRIPAK の構成因子であると考えられている。そして STRN4 はがんを誘導する、同じく STRIPAK の構成因子である MINK1 と直接結合すると報告されていることから、STRN4 は STRIPAK を介してその機能を行っていると考えられる。
4. 実際の臨床に関与するかは不明であるが、動物実験からは STRN4 抑制細胞を導入したマウスの方が長生きすることを見出している。
5. 我々は免疫沈降を試みたが STRN4 に結合するタンパク質への親和性が弱過ぎて現時点では結論を出せない。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	王 美鴻	
試験担当者		主査	加藤昌志	門松健治	室原豊明
		指導教授	後藤秀実		

(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. PP2Aはがん抑制因子であると考えられるが、あなたの論文ではSTRN4はがんを促進しているように見える。両者の相反する機能を説明できるか。
2. なぜこの分子に着目したのか。
3. STRN4の機能は何か。なぜSTRN4抑制によりがんの進行を抑制できるのか、その機能を説明できるか。またそれはPP2Aを介してか。
4. STRN4 と予後に関連はあるか。
5. STRN4 を標的したとして、それは薬剤となりえるか。例えば免疫沈降したとして、タンパク質間結合は見られるか。

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、消化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。