

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 楠瀬 公 章

論 文 題 目

Direct regulation of transforming growth factor  $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition by the protein phosphatase activity of unphosphorylated PTEN in lung cancer cells

(肺癌細胞における非リン酸化 PTEN の蛋白脱リン酸化酵素活性による TGF $\beta$  誘導上皮間葉系移行への直接的制御)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

松風 匠 

委員

名古屋大学教授

高橋 雅英 

委員

名古屋大学教授

高橋 隆 

指導教授

名古屋大学教授

長谷川 好規 

## 論文審査の結果の要旨

今回、C末端非リン酸化 PTEN に遺伝子改変を加えた変異遺伝子を薬剤調節型遺伝子発現システムを有する肺癌細胞株 H358 に導入し、肺癌細胞における C末端非リン酸化 PTEN の TGF $\beta$  誘導 EMT 制御機序を、その蛋白脱リン酸化酵素活性の観点から検討した。 $\beta$ -catenin の細胞内局在の評価と、ファイブロネクチンと E-カドヘリン発現の解析による EMT 表現型の評価を行った。その結果、PTEN C末端は直接的には TGF $\beta$  誘導 EMT を抑制しておらず、C末端がリン酸化修飾を受けない状態に保たれていることにより PTEN が有する蛋白脱リン酸化酵素活性が発揮されて TGF $\beta$  誘導 EMT が制御されることと、その機能の保持には Phosphatase ドメインと C2 ドメインの両ドメインが必須であることを明らかにした。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. H358 細胞株には PTEN の遺伝子変異を認めない。肺癌細胞株において PTEN の作用が減弱する機序のひとつに、TGF $\beta$  による PTEN C末端のリン酸化が挙げられることを先行論文にて報告した。本研究では TGF $\beta$  誘導 EMT への制御機序を、C末端非リン酸化 PTEN に遺伝子改変を加えた変異遺伝子を導入した H358 細胞を用いたタンパク質レベルの解析を通じて明らかにした。
2. 肺癌細胞における NDRG2 の発現が遺伝子レベルおよびタンパク質レベルにて低下しており、その低発現が肺癌の予後不良因子であることが知られている。近年、NDRG2 が PTEN C末端の脱リン酸化を通じて PI3K-Akt シグナルを抑制していることと、成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATLL) における NDRG2 発現の低下と PI3K-Akt シグナルの亢進が明らかにされた。本研究において TGF $\beta$  誘導 EMT の制御には PTEN が有する蛋白脱リン酸化酵素活性が重要であることが示唆されたが、もし NDRG2 による PTEN の脱リン酸化により PTEN の蛋白脱リン酸化酵素活性も保持されることが確認できたならば、NDRG2 が TGF $\beta$  誘導 EMT の制御に関与する可能性があると考えられる。
3. 先行研究にて C末端非リン酸化 PTEN が TGF $\beta$  刺激による Smad 依存性経路の活性化を抑制しないことを確認している。本研究にて、PTEN が有する蛋白脱リン酸化酵素活性により、TGF $\beta$  刺激による  $\beta$ -catenin の細胞内局在変化と EMT が抑制されることが示されたが、これは Smad 非依存性経路が制御されたものであると考えられる。

本研究は、TGF $\beta$  誘導 EMT を伴う腫瘍微小環境に対する新たな治療戦略を構築する上で重要な知見を提供した。

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	楠瀬 公章
試験担当者	主査	松田 正之	高橋 雅英	高橋 隆
	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. 肺癌細胞株H358におけるPTENの遺伝子変異の有無について
2. NDRG2遺伝子と本研究との関連について
3. C末端非リン酸化PTENが制御したTGFβシグナル伝達経路について

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。