

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 井田 梨沙

論 文 題 目

ROR1, a target of NKX2-1/TTF-1 lineage-survival oncogene, inhibits ASK1-mediated pro-apoptotic signaling in lung adenocarcinoma


(肺腺がんにおける NKX2-1/TTF-1 リネジ生存癌遺伝子の標的たる ROR1 による ASK1 を介したアポトーシス経路の抑制)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

高橋雅英 


委員

名古屋大学教授

阿部 健治 

委員

名古屋大学教授

清井 仁 

指導教授

名古屋大学教授

高橋 隆 

論文審査の結果の要旨

本研究は、これまで詳細が不明であった ROR1 によるアポトーシスシグナルの抑制と、その分子機序を明らかにすることを目指して進めた。ROR1 の発現抑制による肺腺がん細胞の増殖抑制は、ASK1 を同時にノックダウンすることによって、部分的だが有意に回復した。また、肺腺がん細胞において ROR1 は、ASK1 と、ROR1 の C 末を介して結合することが明らかとなった。さらに、ROR1 の過剰発現は、過酸化水素による活性酸素 (ROS) の発生が惹起する ASK1 の活性化を有意に抑制すること、及び、ROR1 のキナーゼ活性欠損変異体を用いた解析によって、ASK1 の活性化の抑制には ROR1 のキナーゼ活性が必要であることを明らかとした。以上より、肺腺がん細胞において ROR1 は、ASK1 と結合してキナーゼ活性依存的に ASK1 の活性化を抑制して、ASK1-p38 軸が伝達するアポトーシスシグナルを負に制御していることが明らかとなった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ASK1 との結合には、ROR1 の C 末端側セリンスレオニン領域が必要であることが、今回の研究より明らかとなった。しかしながら、この領域が ROR1 による ASK1 の活性化抑制に必要であるかどうかについては不明であり、現在検討中である。実験方法としては、セリンスレオニン領域を欠損させた変異体を定常的に発現させた細胞株 (MSTO-211H-ROR1- Δ S/T2) を作成し、過酸化水素処理下での ASK1 の Thr845 の自己リン酸化を評価したい。VC 発現細胞株でみとめられる ASK1 の活性化が、ROR1-WT 発現細胞株で抑制されることをこれまでに示したが、 Δ S/T2 発現細胞株での ASK1 活性化の抑制効果を観察し、セリンスレオニン領域を介した ROR1 と ASK1 の結合と ASK1 の活性化抑制の関係性について明らかとしたい。また、同条件での細胞増殖及びアポトーシスの割合についても合わせて評価したい。
2. 本研究では、ASK1 の活性化抑制に ROR1 のキナーゼ活性が必要であることが明らかとなったが、詳細な活性化抑制のメカニズムは未明である。ASK1 は細胞内で高分子量複合体を形成し、結合やリン酸化によって、正方向および負方向に制御されていることが報告されている。ASK1 の配列中には 40 個のチロシン残基が存在し、また、ROR1 がチロシンキナーゼであることから、ROR1 が直接、もしくは他の因子を介して ASK1 のチロシンをリン酸化し、活性化の抑制に寄与している可能性を考え、現在研究を進めている。
3. ROR1 が ROR2 と二量体を形成して機能していることは、これまでに報告されている。しかし、我々が用いる肺腺がん細胞では ROR2 のノックダウンによる細胞増殖およびシグナル経路の下流への影響はみとめられなかった。このことから、肺腺癌細胞では ROR1 が単独で機能していると考えている。

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	井田 梨沙
試験担当者	主査	高橋 雅英	阿松 通浩	清井 仁
	指導教授	高橋 隆		

(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. ROR1とASK1の結合領域は、ROR1によるASK1の活性化抑制に必要かどうか
2. ROR1がASK1を抑制する詳細なメカニズムに関して
3. ROR2との多量体形成について

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、分子腫瘍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。