

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 高納 崇

論 文 題 目


Hypoxia-induced modulation of PTEN activity and EMT phenotypes in lung cancers

(肺癌において低酸素により誘導される PTEN 活性と EMT 表現型の調節)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

横井香平 

名古屋大学教授

委員

高橋 隆 


名古屋大学教授

委員

安藤 雄一 

名古屋大学教授

指導教授

長谷川好規 

## 論文審査の結果の要旨

今回、肺癌細胞において微小環境因子としての持続的組織低酸素が PTEN 発現低下と 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。さらに我々は Dox 調節型遺伝子発現システムをと PTEN C 末端 4 リン酸化部位アラニン(Ala)置換(GFP-PTEN4A)遺伝子を導入した肺癌細胞株 H358 細胞を用いて、PTEN C 末端リン酸化修飾が持続的組織低酸素により誘導される肺癌悪性表現型獲得を HIF-1 $\alpha$  の安定化抑制に依存せず抑制できる可能性を明らかにした。また組織低酸素による細胞膜局在  $\beta$ -catenin の細胞質内・核内への移行を抑制することで低酸素誘導 EMT 表現型獲得を抑制する可能性を明らかにした。これらの結果から脱リン酸化 PTEN は低酸素による肺癌細胞の悪性表現型獲得を阻害する点に注目し、新たな治療標的となる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1.  $\beta$ カテニンと PTEN 分子は細胞膜に互いに結合して細胞膜に局在しており、近年低酸素を始め TGF- $\beta$  などの刺激に対してその局在を失う事が報告された。そして局在を失った  $\beta$ カテニンは細胞質から核内へ移行し TCF-4 や LEF-1 と言った転写因子と結合し EMT 関連遺伝子の発現を亢進すると考えられている。
2. リン酸化された PTEN は前述のように細胞膜への局在を失うことで細胞質へと移行し、そこで代謝を受けて失活すると考えられている。
3. 今回の検討に於いて wild PTEN、PTEN4A それぞれを導入した結果に違いが出るのかが注目していた点であるが、双方とも twist の誘導抑制など転写因子レベルでは有意な差は認めていないが、Fibronectin/E-cadherin 比により示される EMT 表現型については PTEN4A がより強い誘導抑制を示している。これは PTEN4A のみが  $\beta$ カテニンの局在を保持できたため生じた結果であると推測された。
4. 近年の分子標的治療薬の進歩に見られるように細胞内分子のリン酸化部位をブロックする薬剤の創薬は技術的に可能と考えられるが、問題は PTEN 分子が正常細胞にも発現し恒常性の維持に極めて重要な役割を果たしており如何に癌細胞にのみ薬剤を delivery するかということであり、この問題に関しては新たな検討を要すると考える。

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	※乙第	号	氏名 高納 崇
試験担当者	主査 横井香子 印 高橋隆 印 安藤雄一 印 指導教授 長石川好規 印		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>\beta</math> カテニンと低酸素誘導EMTの関連について。</li> <li>2. リン酸化されたPTENはどうなるのか。</li> <li>3. wild PTENとPTEN4Aについて強発現させた場合の違いとは。</li> <li>4. 今後の治療応用についての展望。</li> </ol> <p>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。</p>			

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	高納 崇
学 力 審 査 担 当 者	主 査 横井香平印 高橋隆印 安藤雄一印 指導教授 長谷川好規印			
(学力審査の結果の要旨)  名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。				