

別紙 1 - 1

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 木村 元宏

論 文 題 目


Exogenous induction of unphosphorylated PTEN reduces TGF $\beta$ -induced extracellular matrix expressions in lung fibroblasts

(肺線維芽細胞における非リン酸化PTENの外因性導入はTGF $\beta$ によって誘導された細胞外マトリクスの発現を減少させる)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

横井 春平 

名古屋大学教授

委員

岡島 徹也 


名古屋大学教授

委員

門松 健治 

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

別紙1-2

今回、肺線維芽細胞を用いて、C末端非リン酸化PTEN(PTEN4A)の導入によるTGF $\beta$ 誘導性細胞外基質(extracellular matrix: ECM)発現と $\beta$ -cateninの局在について検討した。まず、H358細胞株に対して、アデノウイルスベクターを用いて野生型PTEN(PTENWt),PTEN4Aを導入しTGF $\beta$ 誘導性上皮間葉転換(epithelial mesenchymal transition: EMT)と $\beta$ -cateninの局在について検討した。TGF $\beta$ 刺激下ではPTENWt導入により $\beta$ -cateninは膜に局在せずEMTは抑制されなかったが、PTEN4A導入により $\beta$ -cateninは膜に局在しEMTが抑制された。次に、肺線維芽細胞に対して、PTEN4A導入によるTGF $\beta$ 誘導性ECM発現と $\beta$ -cateninの局在について検討した。TGF $\beta$ 誘導性ECMであるFibronectinとCollagen Iの発現はPTENWt導入によって抑制されず、PTEN4A導入によって抑制された。TGF $\beta$ 刺激による $\beta$ -cateninの細胞質・核内移行はPTENWt導入によって抑制されず、PTEN4A導入によって抑制された。肺線維芽細胞への外因性PTEN4A導入はPTEN脱リン酸化酵素活性の維持と $\beta$ -cateninの細胞膜局在維持をもたらし、TGF $\beta$ によって誘導されたECM発現を減少させることが示唆された。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. 強皮症の線維芽細胞に対して、アデノウイルスベクターを用いてPTENWtを導入し、Collagen Iの発現が低下したことが報告されているが、TGF $\beta$ 刺激下でPTENの活性が低下することを考慮した検討はされていない。今回、TGF $\beta$ 刺激による肺線維芽細胞のCollagen I発現はPTENWt導入では抑制されず、PTEN4A導入により抑制された。肺線維芽細胞におけるTGF $\beta$ 刺激によるECM発現はPTENC末端リン酸化によるPTENの脱リン酸化酵素活性の低下を介していることが示唆され、新たな知見と考えられた。

2. 線維芽細胞においてN-cadherinと $\beta$ -cateninが複合体を形成すること、 $\beta$ -cateninのチロシン残基がリン酸化を受けると複合体が解離することが報告されている。また、TGF $\beta$ 刺激により $\beta$ -cateninのチロシン残基がリン酸化されることも報告されている。これらの報告を合わせて考えると、PTEN4Aのタンパク脱リン酸化酵素活性によりTGF $\beta$ 刺激による $\beta$ -cateninのリン酸化が阻害され、膜局在が保持される可能性が考えられた。

3. 慢性リンパ性白血病においてカゼインキナーゼ2(CK2)によってPTENC末端がリン酸化され、細胞増殖やアポトーシス抑制が起こることが報告されている。線維芽細胞においてもCK2阻害薬がPTENC末端の脱リン酸化を介してECM発現を抑える可能性がある。

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	木 村 元 宏
試験担当者	主査	横井香平	副査 <sub>1</sub>	岡島 徹也
	副査 <sub>2</sub>	阿部 健一	指導教授	長谷川好規
(試験の結果の要旨)				
<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. 線維芽細胞において PTEN の発現低下により Collagen I の発現が亢進することはすでに報告されている。 今回の論文の新しい知見は何か。</li> <li>2. 線維芽細胞においてC末端非リン酸化PTENにより <math>\beta</math>-cateninの膜局在が保持される機序について</li> <li>3. PTENC末端をリン酸化する酵素について</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>				