

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 齋藤友充子

主論文 1編

Identification of c-Met as a novel target of γ -glutamylcyclotransferase.
Scientific Reports 13;11922, 2023

審査結果の要旨

γ -Glutamylcyclotransferase(GGCT)は膀胱がん組織で高発現するタンパク質として発見され、のちに他の様々ながん組織でも高発現していることが確認された。GGCTの発現抑制は抗腫瘍効果を示すことが報告されているが、その分子機構については解明されていない。

申請者は、GGCT発現抑制ががん細胞増殖抑制および細胞周期停止を引き起こす分子機構の解明を目的とし、前立腺がん細胞PC3、肺がん細胞A549、膀胱がん細胞J82、腎がん細胞A498にsi-RNAを投与してGGCTをノックダウンしたところ、いずれの細胞株でも細胞増殖が著明に抑制された。また、Western blot法で細胞増殖関連シグナル伝達系の発現を確認したところ、MEK-ERK経路の不活性化とがん抑制遺伝子RBタンパク質の活性化を認めた。

次に、DNAマイクロアレイ解析を用いてMEK-ERK経路の不活性化を惹起しうるGGCTの下流因子を探索したところ、GGCT発現抑制時に低下し、GGCT強制発現時に上昇した共通の遺伝子としてc-Metを見出した。この結果から、前述の細胞株におけるGGCTノックダウン時のc-Metの発現を解析したところ、c-Metの発現抑制を確認した。さらに、PC3、A549細胞ではc-Met強制発現によってGGCTノックダウンによるRBの活性化が減弱した。また、A549細胞におけるBrdU取り込み検査では、c-Met強制発現がGGCTノックダウンにより低下したS期の細胞割合を有意に回復し、GGCTノックダウンによる細胞周期停止効果はc-Metの発現抑制に依存することが示唆された。

STAT3はc-Metのプロモーター領域に結合し、c-Metの発現を促進することが報告されている。PC3、A549細胞では、STAT3阻害剤の投与によりc-Metの発現が抑制され、GGCTノックダウンによりSTAT3のリン酸化と核内移行が抑制されたことから、GGCTノックダウンはSTAT3の転写因子としての機能を抑制することでc-Metの発現を抑制すると考えられた。

GGCTノックダウンはAMPK活性化を介してmTORC1を不活性化し、mTORC1はリン酸化を介してSTAT3を活性化することが報告されている。PC3細胞では、GGCTとAMPKの同時ノックダウンにより、GGCTノックダウンによるc-Met発現抑制や、STAT3、MEK-ERK経路の不活性化とRBの活性化、および細胞周期停止が減弱した。したがって、GGCTノックダウンによるSTAT3-c-Met-MEK-ERK-RB経路を介した細胞周期停止はAMPK活性化に依存することが示された。

また、GGCT阻害剤を腹腔内投与したPC3細胞マウス異種移植モデルの腫瘍組織では、c-Metの発現抑制およびRBの活性化を認めた。

以上の結果より、GGCT発現抑制はAMPK-STAT3-c-Met-MEK-ERK経路を介してRBを活性化することにより抗腫瘍効果を発揮することが示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、GGCTの発現抑制によるがん抑制効果のメカニズムを解明し、GGCTのがん治療および予防標的としての有用性を補強した点で、医学上価値ある研究と認める。

令和 5年 9月 21日

審査委員 教授 武藤倫弘 ㊞

審査委員 教授 森泰輔 ㊞

審査委員 教授 橋本直哉 ㊞