

(続紙 1)

京都大学	博士（生命科学）	氏名	平本 菜央
論文題目	Rho ファミリー G 蛋白質 RhoG の新規シグナル伝達経路の解明とがんの浸潤・転移への関与		
(論文内容の要旨)			
がん細胞の浸潤および転移は、がんの治療を困難にしている最大の要因である。このがん細胞の浸潤および転移に深く関連のある細胞の生存や運動の仕組みを解明し、その仕組みに関わる分子をターゲットとした治療法を確立することが望まれている。Rho ファミリー低分子量 G 蛋白質のひとつである RhoG は、ある種のがん細胞において高発現していることが認められている。申請者の所属する研究室では、RhoG の新規標的蛋白質として ELMO を同定した (Katoh and Negishi, 2003)。ELMO は Rho ファミリー低分子量 G 蛋白質 Rac の活性化因子である Dock180 と複合体を形成しており、活性型 RhoG はELMO-Dock180 を介して Rac1 活性を促進させることで、細胞運動を制御していることを明らかにした (Katoh et al., 2006)。しかしながら、RhoG を介するシグナル伝達経路については、未だ不明な点が多く残されており、特にがん細胞における RhoG の高発現の意義は分かっていない。そこで本研究において申請者は、RhoG の新規シグナル伝達経路について、特にがん細胞の浸潤および転移の制御に焦点を当てて解明を試みた。 第1章では、がん細胞の生存に関する RhoG の新規シグナル伝達経路を明らかにした。正常な細胞は細胞外基質との接着から離脱すると、アノイキスと呼ばれるプログラム細胞死が引き起こされる。一方で、がん細胞はアノイキス耐性能を有するため、細胞は非接着条件下で生存が可能である。本研究では、アノイキスの耐性に RhoG が必要であることを見出した。また、アノイキスの抑制には、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K) の活性化による Akt のリン酸化が重要である一方で、アノイキスの制御における RhoG の下流シグナル伝達経路に、既知であった ELMO-Dock180 複合体は関与していなかった。申請者は RhoG の新規標的蛋白質として PI3K の構成分子である p85α を同定し、RhoG が活性依存的に p85α の BH ドメインに結合することで、PI3K の活性を介した Akt のリン酸化を促進させることを明らかにした。従って、RhoG は直接 PI3K-Akt シグナル伝達経路を活性化させることによって、がん細胞における接着非依存的な生存を制御していることが示唆された。 第2章では、乳がん細胞の運動および浸潤能に関する RhoG の新規シグナル伝達経路を明らかにした。EphA2 はチロシンキナーゼ型 Eph 受容体のひとつであり、乳がんを含めた様々な種類のがんにおいて高発現が認められている分子である。さらに EphA2 の高発現と、浸潤や転移といったがんの悪性度には相関性があると報告されているものの、その分子メカニズムは不明であった。本研究において申請者は、EphA2 の新規結合蛋白質であると同時に、RhoG の新規活性化因子として、Ephexin4 を同定した。浸潤能が高いヒト乳がん由来である MDA-MB-231 細胞で Ephexin4 は内在的に EphA2 と結合しており、EphA2 は Ephexin4 を介して RhoG を活性化することで、乳がん細胞における細胞運動および浸潤能を制御していることを見出した。さらに RhoG の活性依存的に、ELMO2 および Rac の活性化因子である Dock4 が EphA2 と複合体を形成することを明らかにし、Dock4 の下流で Rac1 が活性化することが細胞運動に必要であることを示した。従って、EphA2-Ephexin4により活性化された RhoGの下流に ELMO2-Dock4 が機能しており、Dock4 による Rac1 の活性化が乳がん細胞における細胞運動および浸潤に重要な役割をもつことが示唆された。 以上のように、本研究を通して申請者は、Rho ファミリー低分子量 G 蛋白質 RhoG による、がん細胞の浸潤や転移に必要とされる細胞の生存および運動といった機能の発揮に重要な役割をもつ新規シグナル伝達経路を解明した。			

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、低分子量 GTP 結合タンパク質のなかでも、生体内における機能が未だよくわかっていない RhoG について、その新しい情報伝達機構を初めて明らかにし、さらにがん細胞における浸潤・転移との関連を解明した研究である。

乳がんは、世界中の女性において最も罹患率の高いがんであり、その死亡率も年々増加傾向にある。その背景として、乳がん細胞は浸潤能が高く、実際に乳がんが原因で死亡した患者のうち、90%以上にがんの転移が認められている。従って、乳がん細胞の浸潤および転移に関与している分子メカニズムの解明が、今後の乳がん治療において重要な意義をもつことが示唆される。がん細胞の浸潤・転移における細胞運動能の増加は、がんの進行過程に伴うひとつの特徴として知られているが、その細胞運動の制御は、アクチン骨格系の再構築に機能する Rho ファミリー低分子量 G 蛋白質が中心的な働きを担っている。これまでの報告から、RhoG は乳がん細胞においてその発現量が増加しているが、その発現量の増加とがんとの関係は明らかにされていない。本研究では RhoG による新しいシグナル伝達の分子メカニズムを明らかにしたのみならず、この新たに見いだした経路が乳がん細胞の浸潤性の増大と深く関わっていることを証明した上で、乳がんの転移を抑えることを目指した今後の創薬・治療に向けた新たな分子ターゲットとなり得る可能性が考えられる。このような点から、本研究成果の意義は非常に大きいと思われる。本研究では様々な生化学的、分子生物学的手法を用いて研究を行い、また申請者が属する研究室においてがん細胞のアノイキスの測定や浸潤性を測るモデル系を新たに導入し、そのモデル系を用いて非常に信頼性の高い実験結果が得られている。本論文の内容とそれに関連した口頭試問でも取り上げられたように、RhoGによるがん細胞の運動性、浸潤性の促進作用が実際にはどのような状況下のがんにおいて引き起こされているのか、あるいは今後のがん治療にどのように貢献していくかなど、考察すべき点が幾つかあることが挙げられた。また実際に細胞が浮遊状態でRhoGが活性化されているのか、あるいは他の細胞運動系でのこのシグナル伝達経路の関与などについては具体的に示されておらず、さらなる検討すべき点である。以上幾つか挙げられた点を考慮しても本論文は全体を通して内容もよく、学位論文としては特に問題ない。

よって、本論文は博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。さらに、平成23年2月4日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日