

腺様嚢胞癌におけるPR55 β を介した β カテニンのリン酸化制御機構の解明

石橋, 佳奈

<https://hdl.handle.net/2324/1959092>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名	石橋 佳奈			
論 文 名	腺様嚢胞癌におけるPR55 β を介した β カテニンのリン酸化制御機構の解明			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	中村 誠司
	副 査	九州大学	教授	柏崎 晴彦
	副 査	九州大学	教授	久木田 敏夫

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

腺様嚢胞癌 (AdCC) は高い浸潤能と転移能を特徴とする唾液腺腫瘍であり、治療成績の向上にはこの悪性形質の獲得機序を解明する必要がある。 β カテニンは細胞増殖や腫瘍形成に関連し、多くの悪性腫瘍で恒常的な活性化が報告され、 β カテニンの脱リン酸化とそれに伴う核移行がシグナル伝達に極めて重要な役割を担うと考えられている。一方、タンパク質脱リン酸化酵素 2A (PP2A) は細胞内の主な脱リン酸化酵素の一つであり、 β カテニンの脱リン酸化に関与している可能性がある。そこで本研究では、まず AdCC の細胞株を用いて PP2A の触媒活性の中心である B サブユニットの中から悪性度と関連性があるものを同定し、 β カテニンの脱リン酸化との関連についても検討した。次に、ヒトの AdCC 組織における B サブユニットの発現を免疫組織化学的染色により検討した。

ヒト AdCC の原発巣由来細胞株 ACCS と ACCS の転移巣から樹立した高悪性度細胞株 ACCS-M を用い、PP2A の各種 B サブユニットの mRNA 発現を定量的リアルタイム PCR 法により検討したところ、ACCS-M は ACCS と比較して、*Ppp2r2b*、*Ppp2r3a* および *Ppp2r5e* の発現が強かった。ウエスタンブロット法によりタンパク発現を検討したところ、*Ppp2r2b* の翻訳産物である PR55 β の発現が強いことを確認した。次に、ACCS-M の PR55 β 発現を siRNA により抑制したところ、ACCS-M の細胞遊走能と浸潤能はいずれも低下した。さらに、 β カテニンのリン酸化の亢進を伴って総タンパク量は減少し、核内移行が減少することも判った。最後に、ヒト AdCC 組織における PR55 β の発現を免疫組織化学的染色に検討したところ、転移能が高い solid 型の AdCC において陽性率が高かった。以上のことから、AdCC においては、PR55 β は β カテニンの脱リン酸化を促進することで悪性形質の獲得に関わる分子であることが示唆された。

このように、本研究では AdCC の悪性形質の獲得機序に関する有意な知見を得ており、博士(歯学)の授与に値する。