

審査の結果の要旨

氏名 町野 英徳

本研究は高異型度卵巣漿液性がんにおいて LKB1-MARK3 経路の分子が発現抑制されていることを見出し、卵巣がんでこの経路の機能異常が存在する分子生物学的意義を明らかにするために、MARK3 を強制発現あるいは knockout する遺伝子組み換え細胞株を作成して LKB1-MARK3 経路の機能解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 遺伝子発現解析を行い、高異型度卵巣漿液性がんにおいて LKB1-MARK3 経路の分子が発現抑制による機能異常に陥っていることを見出した。MARK3 は高異型度卵巣漿液性がんの正常由来細胞と考えられている卵管分泌上皮細胞と卵巣上皮細胞のいずれと比較しても、高異型度卵巣漿液性がんにおいて遺伝子発現量・蛋白発現量が低下していた。MARK3 の遺伝子発現量の低下は無増悪生存期間の短縮とプラチナ抵抗性の獲得に相関していた。
2. 高異型度卵巣漿液性がんにおいて LKB1 は高度なコピー数減少によって発現抑制されており、MARK3 はコピー数減少に加えて、ヒストン脱アセチル化酵素を介したエピジェネティック制御を受けて発現抑制されていると考えられた。
3. MARK3 の強制発現は卵巣がん細胞株に対して抗腫瘍効果を示した。RNA-seq 解析の結果、MARK3 は卵巣がん細胞株において Cell cycle 経路の抑制と Hippo signaling の活性化を誘導することが示唆された。
4. MARK3 は既知基質 CDC25C serine 216 に加えて、新規基質 CDC25B serine 323 をリン酸化して CDC25B の核内移行を阻害することを同定した。MARK3 は蛋白合成阻害剤 Anisomycin と小胞体ストレス誘導物質 Thapsigargin によって活性化した。Anisomycin によるストレス応答では、MARK3 は LKB1 と p38 依存性に活性化した。MARK3 の knockout は、卵巣がん細胞に対する Anisomycin と Thapsigargin の抗腫瘍効果を増強した。LKB1-MARK3 経路は蛋白翻訳制御の異常によって活性化する代謝性ストレス応答性 G2/M 期チェックポイントであると考えられた。
5. MARK3 は卵巣がん細胞において YAP の核内移行を阻害して CTGF や MYC 等のがん遺伝子を含む Hippo signaling の下流遺伝子が発現抑制した。ヌードマウスへの皮下移植実験では、MARK3 は卵巣がん細胞の増殖・血管新生を阻害した。

以上、本論文は LKB1-MARK3 経路が、蛋白翻訳制御の異常によって活性化する代謝性ストレス応答性 G2/M 期チェックポイントを構成することを示し、また、この経路が卵巣がん細胞において Hippo signaling を活性化して、がんの増殖・血管新生を阻害することを示した。本研究は LKB1-MARK3 経路による細胞周期制御の機序と、Hippo signaling への影響を明らかにしており、LKB1-MARK3 経路が機能異常に陥っている高異型度卵巣漿液性がんの病態解明と新規治療法の開発に重要な貢献をなすと考えられる。

よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。