

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

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

腺様嚢胞癌 (AdCC) は、神経組織などへの高い浸潤能と肺などへの遠隔転移を特徴とする悪性度の高い唾液腺腫瘍である。この癌細胞の悪性転換には、様々な調節分子による相互作用が関係する。 β カテニンは、細胞増殖や腫瘍形成に関連する主要なシグナル伝達分子であり、AdCC を含む多くの悪性腫瘍で恒常的な活性化が認められている。そのため β カテニンの分子挙動を解明することは、AdCC における浸潤や転移の抑制につながるものと考えられる。このうち β カテニンの脱リン酸化とそれにもなう核移行は、 β カテニンを介したシグナル伝達に極めて重要な役割を担うが、AdCC における β カテニンのリン酸化制御機構については不明である。一方、タンパク質脱リン酸化酵素 2A (PP2A) は細胞内の主要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も関与する。タンパク質ホスファターゼによるリン酸化制御を可能にするためには、酵素活性を規定する触媒サブユニットに加えて、その酵素に特性を付与する調節サブユニット (B サブユニット) の役割が重要である。しかしながら、AdCC における PP2A の B サブユニットに関する詳細な研究は少ない。そこで本研究では、ヒト AdCC において、悪性度の異なる二つの培養細胞株を用いて AdCC における B サブユニットの発現動態を明らかにすることで、AdCC の悪性化に関連する B サブユニットの存在を検討した。発現量の増加が認められた分子に関しては、AdCC の細胞特性に対する影響や β カテニンの脱リン酸化制御機構との関連性についても検討した。さらにヒト AdCC 組織においても、その分子の発現動態について免疫組織化学的手法を用いて検討した。

各 PP2A 調節サブユニットをコードする遺伝子のプライマーを用いた定量的リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応法により、ACCS および ACCS-M 細胞に対する mRNA 量の発現動態を検討した。ACCS 細胞に対して転移能の高い ACCS-M 細胞では、*Ppp2r2b*, *Ppp2r3a* および *Ppp2r5e* の遺伝子発現量が増加した。これらの遺伝子のうち、*Ppp2r2b* に関してはウエスタンブロット法による解析においても翻訳産物である PR55 β の発現量が増加していた。次に ACCS-M 細胞において低分子干渉性 RNA (siRNA) を用いて PR55 β のタンパク質発現量を抑制したところ、ACCS-M の細胞遊走能とコラーゲン膜への浸潤能は、いずれも対照群と比較して有意に低下した。さらに、 β カテニンのリン酸化状態や細胞内局在についても siRNA を用いて検討した。対照群と比較して PR55 β の発現を抑制した群では β カテニンのリン酸化が亢進し、さらに総タンパク質量も減少した。また、対照群で顕著に認められた β カテニンの核内移行も認められなかった。このことから、ACCS-M 細胞の転移能と β カテニンの脱リン酸化に PR55 β が関与していることが示唆された。最後に、ヒト AdCC 組織に対して抗 PR55 β 抗体を用いた免疫染色を行ったところ、転移能が高いとされる Solid 型の AdCC において染色される割合が高かった。以上のことから、AdCC に対して、PR55 β は β カテニンの脱リン酸化を促進することで腫瘍の転移能獲得に寄与する分子であることが示唆された。