

MAML3 Contributes to Induction of Malignant Phenotype of Gallbladder Cancer Through Morphogenesis Signalling Under Hypoxia

那, 琳

<https://hdl.handle.net/2324/7157302>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives International

氏名： 那 琳 (NA LIN)

論文名： MAML3 Contributes to Induction of Malignant Phenotype of Gallbladder Cancer Through Morphogenesis Signalling Under Hypoxia

(MAML3は低酸素状態で形態形成シグナルを介して、胆嚢がんの悪性形質誘導に関与する)

区分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

Hedgehog (HH) シグナルが胆嚢癌の治療標的であること、また、Mastermind-like3 (MAML3) が、HH シグナルの起動蛋白であるSmoothened (SMO) の転写を癌微小環境の一つである低酸素環境下で亢進することを、当研究室では報告してきた。一方で、MAML3はNOTCHシグナルの転写共役因子として知られる。

本研究では、MAML3がNOTCHシグナルを介して、低酸素環境における胆嚢癌の悪性形質誘導に関与しているかを解析し、MAML3が形態形成シグナルであるHH/NOTCH両シグナルを包括的に制御する、胆嚢癌の新規治療標的となり得るかを検証した。3種類の胆嚢癌細胞株 (NOZ, TYGBK1, TGBC2TKB) を標的細胞とし、胆嚢癌の外科的切除標本 (58症例) を免疫染色に用いた。低酸素環境はマルチガス培養器を使用し、1%O₂、5%CO₂、94%N₂環境とした。遺伝子抑制はRNA干渉法で行った。胆嚢癌においてもMAML3発現は通常酸素環境と比較し、低酸素環境で亢進した。MAML3は胆嚢癌においてHHシグナルおよびNOTCHシグナルの活性化に寄与した。MAML3は低酸素環境において、NOTCHシグナル活性化を介して、増殖、遊走、浸潤に関与することが示唆された。切除標本を用いたMAML3の免疫染色の解析では、MAML3発現はリンパ管浸潤、リンパ節転移、ステージと正の相関をし、予後不良因子であることが示唆された。

以上より、MAML3は低酸素環境下でHH/NOTCH両形態形成シグナル活性化を介して胆嚢癌の悪性形質誘導に関与しており、MAML3は胆嚢癌において包括的に形態形成シグナルを制御する新規治療標的となることが示唆された。