

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



(別紙様式2)

氏名	那 琳 (NA LIN)
論文名	MAML3 Contributes to Induction of Malignant Phenotype of Gallbladder Cancer Through Morphogenesis Signalling Under Hypoxia
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 馬場 英司 副 査 九州大学 教授 吉住 朋晴 副 査 九州大学 教授 岡本 勇

論文審査の結果の要旨

申請者らは、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Smoothed (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ている。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。その結果、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。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。