

氏名（本籍）： ^ツ^ア^オ ^ミ^ン^シ^ン CAO MINGXIN（中国）

学位の種類：博士（歯学）

学位記番号： 歯第 992 号

学位授与年月日：令和 4 年 9 月 2 6 日

学位授与の要件：学位規則第 4 条第 1 項該当

研究科・専攻：東北大学大学院歯学研究科（博士課程）歯科学専攻

学位論文題目： Ral GTPase promotes metastasis ductal adenocarcinoma via elevation of TGF- β 1 production (Ral GTPase は TGF- β 1 の生成を高めることで膵管腺癌の転移を促進する)

論文審査委員：(主査) 教授飯久保 正弘教授堀内 久徳講師宮下 仁

Abstract of Dissertation

論 文 內 容 要 旨

Name Cao Mingxin

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), caused by K-Ras with an activating mutation, is an aggressive malignancy due to its early invasion and metastasis. Ral GTPases are activated downstream of Ras and play a crucial role in development and progression of PDAC. However, the underlying mechanisms responsible for this remain unclear. Here, we show that the transcription and secretion of TGF- β 1 is increased in RalGAP β -deficient PDAC cells, in which Ral GTPases are highly activated due to a deficiency of the activity of RalGAP. RalGAP β deficiency-enhanced migration and invasion in vitro and metastasis in vivo were significantly suppressed to levels similar to controls by blocking TGF- β 1 signaling. Activity of JNK (JNK phosphorylation) that blocks TGF- β 1 production, was decreased by RalGAP β deficiency. Thus, Ral may contribute to invasion and metastasis of PDAC through elevating TGF- β 1 signaling mediated at least in part by decreasing JNK phosphorylation.

審査結果要旨

氏名 Cao Mingxin

膵がんは早期からの進行により最も予後が悪いとされているがんの一つである。その中でも膵管がんは膵がんの90%以上を占め、その多くは管状腺がん(PDAC)である。分子生物学的に大部分のPDACのドライバー遺伝子は変異活性型K-Rasである。一方、Ras関連タンパクであるRalはRasの下流で活性化され腫瘍性形質転換を担う重要なエフェクター経路のひとつを形成する。また、Ral阻害剤は抗がん剤として開発が進められている。本論文は、がんの浸潤・転移におけるRalの詳細な分子機構を解明することを目的に研究を行い、下記の結果を得ている。なおすでに、低分子量GTP結合蛋白質Ralは口腔内癌の進展に重要な働きをすることが報告されており、本研究はその分子機構解明のためであり、膵癌細胞をモデルに研究を行っている。

- ① 確立されていた膵がんの cell line である Ral の抑制性制御因子 RalGAP β をノックアウトさせた RalGAP β -KO 膵癌細胞を用いて網羅的発現解析を行い、Ral 依存性に癌の浸潤・転移に重要な働きをすると考えられている TGF β の発現が上昇していることを見出した。
- ② これら RalGAP β -KO MIA PaCa-2/PANC-1 を TGF- β 1 受容体阻害薬である SB431542 を用いて処理したところ、Ral 依存性に亢進した遊走能と浸潤能が濃度依存的に有意に抑制され、高濃度では野生型細胞と同レベルとなった。
- ③ RalGAP β -KO 膵癌細胞において RalGAP β を回復させたところ、Ral の活性が低下し、TGF- β 1 の発現が有意に低下すると共に、遊走・浸潤能が抑制された。
- ④ TGF- β 1 の転写は JNK 活性に制御されることが報告されている。活性型であるリン酸化 JNK の解析を行ったところ、RalGAP β -KO 膵癌細胞において、親株よりその JNK 活性は低下していた。さらに、JNK 阻害剤である SP600125 を用いて野生型膵癌細胞を処理したところ、TGF- β 1 の発現の有意な増加が認められた。以上より、RalGAP β 欠損は、部分的に JNK のリン酸化を減少させることで TGF- β 1 の発現を促進させていることが明らかとなった。
- ⑤ RalGAP β -KO MIA PaCa-2 を移植したマウスでは、親株群と比較し有意に転移領域が増大したが、両群を SB431542 にて処理した場合、ともに control 群と比較しその転移領域は有意に減少し、親株移植群における転移領域に近いレベルに縮小した。

以上の結果より、PDACの進行においてRalがJNK活性を阻害し部分的にTGF- β 1の産生を増大させることでがんの浸潤・転移能を促進させるという、Ral-JNK-TGF- β 1経路の詳細な分子機構が明らかとなった。Ralは口腔内癌の進展にも重要な役割を果たしており、これらの成果は、口腔内癌を含む、各種がんの発がんや浸潤・転移における分子機構の解明のみならず、Ralをターゲットとした新たながん治療の開発につながる非常に重要な知見である。よって、本論文を博士(歯学)の学位に相応しいと判断した。