

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 口 甲口保 乙 口 乙口保 口 修	第 486 号	氏 名 清水 宗
審 査 委 員	主 査 工藤 保誠 副 査 常松 貴明 副 査 青田 桂子		

題 目

Aberrant upregulation of the endogenous PP2A inhibitor CIP2A is vital for myeloma cell growth and survival

(内因性PP2A阻害因子CIP2Aの過剰な発現は骨髄腫細胞の増殖・生存に極めて重要である)

要 旨

多発性骨髄腫は増殖のみならず、破骨細胞の活性化や骨芽細胞の分化抑制により、広範な骨破壊病変を引き起こす。本疾患は依然治癒がもたらされておらず、その大きな要因の一つとして、腫瘍細胞内における情報伝達系の過剰な活性化が考えられる。Protein phosphatase 2A (PP2A)は、セリン・スレオニン脱リン酸化酵素で、TGF- β -activated kinase-1 (TAK1) 経路を含む多くの細胞内情報伝達系を制御する。PP2A の活性は cancerous inhibitor of PP2A (CIP2A) , protein phosphatase methylesterase 1 (PME-1), I2PP2A などの内因性 PP2A 阻害因子の発現により調整されている。しかしながら、骨髄腫での PP2A および内因性 PP2A 阻害因子の役割については不明な点が多い。本論文は、骨髄腫細胞における PP2A およびその内因性阻害因子 CIP2A の TAK1 恒常的活性化機構における役割と CIP2A の腫瘍細胞の生存・増殖・薬剤耐性における役割について検討を行った研究である。

骨髄腫細胞に PP2A 阻害剤であるオカダ酸を処理すると、PP2A 活性が低下し、TAK1 のリン酸化レベルを増強させたが、PP2A アゴニストである SMAP を処理すると、PP2A 活性が回復し、TAK1 のリン酸化阻害を介して骨髄腫細胞の細胞死を誘導した。内因性 PP2A 阻害因子のうち CIP2A が腫瘍細胞特異的に高発現していることを見出し、CIP2A 抑制は TAK1 のリン酸化とタンパク質レベルを減少させ、PIM2, MYC, Sp1 などの抗アポトーシス因子の発現を抑制し、細胞死を誘導することを示した。また、骨髄腫細胞の CIP2A の発現は TAK1 により制御され、TAK1 を阻害すると CIP2A の発現を抑制し、PP2A の活性が回復した。CIP2A の発現は、TAK1 経路下流の NF- κ B 経路、ERK 経路および STAT3 経路で誘導されており、骨髄間質細胞および骨髄腫微小環境内で高産生されている TNF- α や IL-6 は骨髄腫細胞の CIP2A 発現をさらに誘導した。また、TAK1 阻害によりそれらの発現誘導は顕著に抑制されることを明らかにした。TAK1 阻害は P13K-AKT 経路を直接的には阻害しないが、

TAK1 阻害により CIP2A 発現を抑制させると IGF1 による AKT のリン酸化が顕著に抑制された。一方、CIP2A の過剰発現により IGF1 によるリン酸化 AKT の発現および IL-6 によるリン酸化 STAT3 が亢進し、抗骨髄種治療薬であるプロテアソーム阻害剤による薬剤耐性を獲得した。

本研究で、骨髄腫細胞における TAK1 の高発現・恒常的なリン酸化は、その下流因子である CIP2A の発現誘導を介した PP2A 活性の抑制により増強されていることが明らかとなった。さらに、骨髄腫において TAK1 の活性化が、CIP2A を介した TAK1 自身の発現および活性化を増強するという自己増幅・活性化を引き起こすとともに、IGF1 や STAT3 経路も増強し、薬剤耐性を獲得することを示唆している。本研究成果は、CIP2A-PP2A 経路が骨髄腫の増殖・生存・薬剤耐性における重要な治療標的となることを提案した。

以上より、本研究は歯科医学領域にとどまらず、医療全体の発展に寄与するものであり、申請者は当該分野における学識と研究能力を有していると評価し、博士（歯学）の学位の授与に相応しいと判断した。