

論文内容の要旨

報告番号		氏名	河原 直紀
<p>GSK-3β mediates the effects of HNF-1β overexpression in ovarian clear cell carcinoma</p> <p>HNF-1β過剰発現を呈する卵巣明細胞癌においてGSK-3βは新たなシグナル伝達経路を介在する</p>			

論文内容の要旨

世界で年に 24 万人が卵巣癌に新たに罹患し、年に 15 万人が死亡している。その殆どを上皮性卵巣癌が占めるが、この中で明細胞癌は白金製剤を主体とする化学療法に対して抵抗性が高く、予後不良な疾患である。欧米では上皮性卵巣癌に占める明細胞癌の割合は 6-8%と低いものの、本邦では 25%以上を占めているため、さらなる治療成績向上には新たな治療戦略が必要である。我々は先行研究において、卵巣明細胞癌の特徴である HNF-1 β (hepatocyte nuclear factor 1-beta)過剰発現に着目し、癌細胞の生存において HNF-1 β が USP28 を介して CLASPIN 発現を維持し DNA 損傷チェックポイント機構に重要な Chk1 のリン酸化を維持していることを報告した。しかし、HNF-1 β は様々な臓器に発現しているためにこれを阻害することは現実的ではなく、当経路に対する阻害薬も現存しないという問題点があった。さらなる卵巣明細胞癌の治療標的をみつけるべく、HNF-1 β 過剰発現を呈する卵巣明細胞癌において HNF-1 β が関わる新たなシグナル伝達経路を検索した。HNF-1 β 過剰発現を呈する卵巣明細胞癌株である TOV-21G に対して、この野生株と *HNF-1 β* 干渉を行った一過性変異株を用いて、細胞周期に関わる 169 種類の遺伝子で更に干渉し両者の細胞増殖の差異をもとにスクリーニングした。いくつか得られた候補遺伝子のうち、*GSK-3 β* (*glycogen synthase kinase-3 β*)に着目した。HNF-1 β 発現のない卵巣明細胞癌株である ES2 に対しても同様に *GSK-3 β* 干渉を行い、細胞増殖抑制効果がないことを確認した。更に TOV-21G に対して *HNF-1 β* 干渉を行い、*GSK-3 β* およびこれが発現を調節し細胞生存に関わる NF κ B(nuclear factor- κ B)のリン酸化を評価した。結果、*GSK-3 β* の干渉下では NF κ B 自体の発現量の変化は認めなかったが、リン酸化(Ser536)の有意な低下を認めた。更に、*HNF-1 β* の干渉により *GSK-3 β* の発現量およびリン酸化(Ser9)が有意に低下し、同時に NF κ B のリン酸化(Ser536)の有意な低下も認めた。以上から、HNF-1 β は *GSK-3 β* の発現量の調節を介して NF κ B のリン酸化を促進することで癌細胞の生存に寄与していることが示された。最後に卵巣明細胞癌皮下移植モデルマウスに *GSK-3 β* 阻害薬である AR-A014418 を 1mg/kg/day で7日間投与したところ、コントロールと比較して有意に腫瘍増大抑制効果を認めた。以上から、HNF-1 β 過剰発現を呈する卵巣明細胞癌において HNF-1 β —*GSK-3 β* —p-NF κ B 経路は新たな治療標的となりうることが示された。