

学位論文審査結果の要旨

氏名	西山 加那子
審査委員	主査 今井 祐記 副査 杉山 隆 副査 矢野 元 副査 劉 爽 副査 吉田 理

論文名

CNKS1 は RhoB-GTP との排他的な相互作用を介して
EGFR 脱リン酸化酵素を活性化する足場となる

審査結果の要旨

[研究概要]

上皮成長因子受容体 (EGFR) 及びヒト上皮成長因子受容体 2 (HER2) のリン酸化は、HER2 陽性乳癌細胞の増殖を促進する。ユビキチンリガーゼ複合体である Cullin-3 (CUL3) /KCTD10 E3 複合体による small GTPase RhoB の分解が、HER2 陽性乳癌細胞株で特異的に EGF 誘導性 Rac1 活性化に機能することが報告されているが、EGFR/HER2 シグナル伝達経路における CUL3/KCTD10 E3 複合体の役割は、まだ明らかになっていない。申請者は、HER2 陽性乳癌細胞において、CUL3/KCTD10 による RhoB の分解が EGFR/HER2 のリン酸化と細胞増殖に必須であることを明らかにした。さらに蓄積した RhoB が EGFR/HER2 のリン酸化を負に制御していることが示唆されたため、RhoB と直接相互作用しリン酸化を制御するタンパク質を、コムギ無細胞タンパク質合成系で構築されたヒト protein array を用いて探索した。その結果、RhoB-Q63L (恒常的活性型変異体) に特異的に結合するタンパク質として CNKS1 を同定した。さらに RhoB と CNKS1 の発現が生命予後や臨床像と相関することをも見出した。

CNKS1 の発現抑制は、EGFR/HER2 のリン酸化を抑制し、細胞増殖も顕著に低下させたが、CNKS1 は EGFR/HER2 とは直接相互作用しないことが確認できたことから、

CNKSR1 が phosphatase を制御する可能性が示唆された。そこで、申請者はヒト 171 protein phosphatase アレイを用いて CNKSR1 と相互作用する phosphatase のうち、siRNA を用いた機能解析から PTPRH を同定した。

以上より、HER2 陽性乳癌細胞において、CUL3/KCTD10 E3 複合体による RhoB の恒常的な分解により、CNKSR1 が PTPRH と相互作用し、PTPRH の phosphatase 不活性化につながると結論付けた。

[審査結果]

公開審査会は、令和3年11月29日に開催され、申請者は、研究内容を英語で明確に発表した。審査員から本研究に対して、

1. CNKSR1 の発現調節メカニズム
2. 細胞株に加えて in vivo での機能解析
3. 癌細胞の多様な悪性度との相関
4. RhoB タンパク質レベルの人工的調節による細胞増殖への影響
5. 抗 HER2 治療への抵抗性出現メカニズム
6. RhoB/CNKSR1/PTPRH シグナルの正常細胞での作用
7. 本シグナルを標的とした薬剤開発した際の予測される有害事象
8. 最適なモダリティと開発し得た薬剤の適応となる患者数
9. RhoB の GTP 型および GDP 型によるユビキチン化形式の違い
10. ストレスファイバーと RhoB の関係
11. RhoB が GTP 型に変換されるタイミング
12. 抗 HER2 治療抵抗性の臨床的評価方法
13. 抵抗性出現に対する新規治療法開発の臨床的意義
14. 新規薬剤を開発できた場合の薬剤適応決定方法
15. 本シグナルと Rac1 による細胞膜再構成との関係
16. Protein array により同定した複数候補から CNKSR1 を選出した理由
17. CNKSR1 遺伝子座の DNA メチル化解析
18. 本シグナルに特異的に関連する GEF/GAP

などについて日本語で質問がなされ、申請者は自らの研究結果やこれまでの報告から得られた知見、今後の展望も踏まえて、すべての質問に日本語で適切に回答した。

以上、審査委員は、申請者が本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識と能力を有することを全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。