

Activation of ERK/IER3/PP2A-B56 γ positive feedback loop in lung adenocarcinoma by allelic deletion of B56 γ gene

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/46440

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2561 号 氏名 伊藤 朋子

論文審査担当者 主査 矢野 聖二

副査 大井 章史

源 利成

学位請求論文

題 名

Activation of ERK/IER3/PP2A-B56 γ positive feedback loop in lung adenocarcinoma by allelic deletion of B56 γ gene

(肺腺癌における B56 γ 遺伝子の欠失による ERK/IER3/PP2A-B56 γ positive feedback loop の活性化)

掲載雑誌名 Oncology Reports 35:2635-2642 2016 年 3 月 16 日掲載

【背景と目的】EGFR-RAS-RAF-MEK-ERK 経路の活性化はがん化に関与する。B56 γ 1 を有する Protein Phosphatase 2A (PP2A-B56 γ 1)は、活性型であるリン酸化 ERK(pERK)を脱リン酸化する。Immediate early respons 3 (IER3) は pERK で誘導され、PP2A-B56 γ 1 を阻害する。ERK 活性はこのような ERK/IER3/PP2A-B56 γ 1 positive feedback loop で維持されることが最近明らかになった。今回、非小細胞肺癌における ERK/IER3/PP2A-B56 γ 1 positive feedback loop の関与や、肺腺癌発生への B56 γ 1 遺伝子変異、Loss of heterozygosity (LOH) の関与について検討した。【対象と方法】2013 年 9 月～2014 年 12 月に金沢大学付属病院で手術が施行された肺腺癌 12 例、扁平上皮癌 4 例の手術検体を用いた。免疫染色で IER3, pERK の発現率を比較した。肺腺癌では EGFR, K-RAS, IER3, B56 γ 1 遺伝子変異, B56 γ 1 の LOH を調べた。【結果】肺腺癌 12 例で IER3 の発現率が有意に亢進していた。pERK の発現率は肺腺癌 10 例で有意に亢進していた。扁平上皮癌では IER3, pERK の発現率は亢進していなかった。肺腺癌 5 例で EGFR 遺伝子の変異を認め、K-RAS, B56 γ 1, IER3 遺伝子の変異は認めなかった。肺腺癌の非腫瘍部では 12 例中 8 例で B56 γ 1 のヘテロ接合性を認め、8 例中 4 例の腫瘍部では LOH を認めた。EGFR 変異例, B56 γ 1 LOH 例では全例 IER3, pERK の発現率が亢進していた。【結語】肺腺癌では、IER3 と pERK の発現亢進はよく相関しており、ERK/IER3/PP2A-B56 γ 1 positive feedback loop を支持する結果であった。肺腺癌では ERK 活性亢進が、EGFR-RAS-RAF-MEK 経路の変異以外に、PP2A-B56 γ 1 の遺伝子変化によって起こっている可能性が考えられた。以上より、本研究は学位に値するものと評価された。