



Title	LSR promotes epithelial ovarian cancer cell survival under energy stress through the LKB1-AMPK pathway
Author(s)	高橋, 佑介
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/82109
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	高橋 佑介
論文題名 Title	LSR promotes epithelial ovarian cancer cell survival under energy stress through the LKB1-AMPK pathway (LSRはLKB1-AMPK経路を介してエネルギーストレス下で上皮性卵巣癌細胞の細胞生存を促進する)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 我々は、新規癌抗原Lipolysis-stimulated lipoprotein receptor (LSR)の高発現が、卵巣癌の予後不良因子であることを報告した。LSRは接着分子の1つだが、がんの進行における役割については不明な点が多い。過去の報告で、LSRのknockoutで示されたがん形質は、AMP-activated kinase (AMPK)の代謝調節機能の破綻による、富栄養条件での過剰な細胞増殖とエネルギーストレス下での急速な細胞死誘導の結果起こる現象と極めて類似する。AMPK活性の制御には、接着分子の発現と上流キナーゼliver kinase B1 (LKB1)の細胞膜への局在が重要な要素であることから、我々はLKB1-AMPKシグナル経路に着目し、がん形質を特徴づけるLSRの役割について調べた。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 卵巣癌細胞株OVISEとSKOV3を用いて、LSRの発現抑制あるいは発現導入後、免疫細胞染色によるLKB1の局在解析、Western blottingによるAMPKとその下流シグナルの応答解析、クリスタルバイオレット法による生細胞数の比較、免疫組織化学染色によるKi-67陽性細胞数の比較などを実施した。 <i>In vitro</i>において、LSR発現導入はLKB1の細胞膜への局在を促し、AMPK活性化剤5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-β-D-ribofuranoside (AICAR)存在下でのphospho-AMPKα (Thr172)の発現を増大させた。さらに、グルコース飢餓状態でAMPKの活性化を亢進させる一方、ストレス応答シグナルStress-activated protein kinase (SAPK)/Jun amino terminal kinase (JNK)の活性を減弱させ、細胞死を抑制した ($p < 0.01$)。 <i>In vivo</i>においてLSR発現抑制株のxenograftマウス群における腫瘍体積は有意に低値であった ($p < 0.01$)。この腫瘍組織ではphospho-AMPKα (Thr172)の発現が減弱し、Ki-67陽性細胞の割合が有意に減少していた ($p < 0.01$)。 〔総 括(Conclusion)〕 LSRはLKB1を介したAMPK活性を制御し、生体内のがん微小環境でエネルギーストレス下にあるがん細胞の生存を支持し、卵巣癌の進行に貢献する。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 高 橋 佑 介			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	木 村 正
	副 査	大阪大学教授	森 井 英一
	副 査	大阪大学教授	熊 郷 淳

論文審査の結果の要旨

上皮細胞のTricellular tight junction関連タンパクと同様の性質をもつlipolysis-stimulated lipoprotein receptor (LSR) は上皮性卵巣がんで高発現することが知られているが、その生物学的役割は十分に解明されていない。

本研究では、卵巣がん細胞株を用いた分子生物学的な手法により、LSRの発現とAMP-activated protein kinase (AMPK) シグナルの関連や腫瘍増殖への影響、グルコース欠乏条件下におけるLSRと細胞死の関連を評価した。

*in vitro*でLSRの安定発現は卵巣がん細胞におけるLKB1の細胞膜への局在化を促進し、AMPKシグナル伝達を活性化させた。*in vivo*の卵巣がん腫瘍組織ではLSRの発現抑制はAMPKシグナル伝達を減弱させた。またグルコース欠乏条件下でLSRはストレス応答キナーゼの活動を低下させ細胞死を抑制した。

以上よりLSRはグルコース欠乏条件下でLKB1-AMPKシグナル経路を活性化させ代謝ストレスを軽減することで卵巣がん細胞の生存に寄与することが示唆された。

本論文は難治性悪性腫瘍である卵巣がんの新たな分子標的薬への応用研究につながる重要な示唆を与えた研究と評価することができる。

よって本論文は、博士(医学)の学位に値するものと認める。