

氏名	許 家琪
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 5595 号
学位授与の日付	平成29年9月29日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Exogenous DKK-3/REIC inhibits Wnt/ β -catenin signaling and cell proliferation in human kidney cancer KPK1 (腎がん細胞における外因性タンパクDKK-3/REICはwnt/ β -catenin経路と細胞増殖を抑制する)
論文審査委員	教授 豊岡伸一 教授 竹居孝二 准教授 片山博志

学位論文内容の要旨

The third member of the Dickkopf family (DKK-3), is a tumor suppressor in a variety of tumor cells. Wnt/ β -catenin signaling pathway, exogenous DKK-1 and DKK-2 are reported to inhibit Wnt signaling by binding the effectors of the signaling. However, whether or not exogenous DKK-3 inhibits Wnt signaling remains unclear. We used recombinant protein of human full-length DKK-3 and investigated the exogenous effects of the protein in vitro on KPK1 human renal cell carcinoma cells. We clearly demonstrated that the expression of phosphorylated β -catenin (inactive form as the transcriptional factor) was increased in KPK1 and the non-phosphorylated β -catenin (activated form of β -catenin) was consistently decreased when DKK-3 applied. Also, expression of TCF1 and c-Myc, the downstream transcription factors of Wnt/ β -catenin signaling, was inhibited by treatment with DKK-3. Furthermore, DKK-3 protein confirmed the anti-proliferative effects, which was consistent with the suppressed Wnt/ β -catenin signaling. In addition, since LRP6 is a receptor of DKK-1 and DKK-2 and the interaction on the cell surface inhibits Wnt/ β -catenin signaling, we examined whether or not exogenous DKK-3 protein affects the LRP6-mediated Wnt/ β -catenin signaling. We silenced the LRP6 gene and interestingly, LRP6 depletion elevated the base level of the phosphorylated β -catenin expression; however, there was no effect on its up-regulation course or pattern. These findings indicate that exogenous DKK-3 up-regulates phosphorylated β -catenin and inhibits Wnt/ β -catenin signaling in a LRP6-independent manner. Exogenous DKK-3 protein may inhibit the proliferation of KPK1 cells by inactivating Wnt/ β -catenin signaling.

論文審査結果の要旨

本研究では外因性の DKK-3 が腎癌に対し、wnt/ β -Catenin 経路と細胞増殖を抑制することを示した。DKK-3 タンパク質の in vitro での投与により、 β カテニンがリン酸化されることで、下流の c-Myc の発現が抑制されることを示した。これらの効果は時間依存的に認められた。また、この現象は、腎癌細胞株である KPK1 細胞でみられ、前立腺癌 (PC3) や悪性中皮腫の細胞株 (211H) では認めなかった。

委員からは、効果予測のバイオマーカーについて質問があったが、その重要性は認識しており、今後、発現解析などを行う方法論について説明があった。

本研究は外因性 DKK-3 が腎癌において wnt/ β -Catenin 経路による細胞の増殖抑制について重要な知見を得たものをして価値のある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位と得る資格があると認める。