

## 論文審査の結果の要旨

Chaperone-mediated autophagy promotes lung cancer cell survival through selective stabilization of the pro-survival protein, MCL1

シャペロン介在性オートファジーによる生存因子 MCL1 の選択的安定化  
は肺癌細胞の生存を促進する

日本医科大学大学院医学研究科 遺伝子制御学分野  
大学院生 鈴木 淳也

*Biochemical and Biophysical Research Communications* 第 482 巻 第 4 号(2017)掲載

オートファジーは細胞内タンパク質やオルガネラをリソゾームへ輸送・分解し、新たにタンパク質やエネルギーを得るための細胞内のリサイクルシステムであり、マクロオートファジー、ミクロオートファジー、シャペロン介在性オートファジー (CMA) の 3 種類に分類される。がんではマクロオートファジーががん発生の予防やがん細胞の抗がん剤に対する抵抗性に関与すると報告されているが、その他のタイプのオートファジーについてはあまり知られていない。そこで我々は、非小細胞肺癌細胞株の中で、分子標的治療薬 crizotinib に感受性を持つ H2228 細胞 EBC1 細胞を用いて解析した結果、両細胞共に crizotinib によって細胞死とマクロオートファジーが誘導されたが、マクロオートファジー阻害剤クロロキンによる細胞死への影響はほとんど見られなかった。一方、全てのオートファジーを阻害するリソゾームのタンパク質分解阻害剤で EBC1 細胞の細胞死が顕著に増強した。更に、リソゾームのタンパク質分解阻害剤で BCL-2 ファミリー生存因子 MCL1 タンパクの量が低下すること、CMA の制御分子 HSC70 及び LAMP2A の発現抑制により MCL1 タンパク量が減少することから、この現象は MCL1 のユビキチン化を促進する分子ががん細胞内で CMA によって分解されていることが推測された。更に別の5種類の非小細胞肺癌細胞株中3種類の細胞株でも CMA 阻害により MCL1 分解が促進することから、肺癌の中には CMA の亢進と MCL1 の安定化を介して生存しているものが存在していることを明らかにした。これらの細胞は、EGFR の分子標的薬 gefitinib または BCL-2 ファミリー生存因子 BCL-2 及び BCL-XL の分子標的薬 ABT-263 と CMA 阻害の共処理により細胞死が増強する結果を得た。

第二次審査では、実験手技や予想される MCL1 の分解機構についての質疑が行われたが、それぞれに対して的確な回答がなされた。MCL1 は様々ながんの生存に重要なことが知られており、MCL1 阻害剤の開発が進んでいる。本論文は、CMA を介した新たな肺癌細胞の生存機構を明らかにすると共に、がん細胞特異的な MCL1 安定化機構を標的とした新しい治療法の開発につながることで期待できることから、学位論文として十分に価値のあるものと認定した。