

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 王宇峰

〔題名〕

Proteomic Analysis Indicates that Overexpression and Nuclear Translocation of Lactoylglutathione lyase (GLO1) is Associated with Tumor Progression in Murine Fibrosarcoma

(プロテオーム解析によりGLO1の強発現と核移行とマウス線維肉腫の悪性化との関連が明らかとなった)

〔要旨〕

Lactoylglutathione lyase (GLO1), a ubiquitously expressed methylglyoxal (MG) detoxification enzyme, is implicated in the progression of various human malignant diseases. However, the role of GLO1 in the development or progression of murine fibrosarcoma is still unclear. We performed proteomic analysis to identify differences in the intracellular proteins of the regressive tumor cell line QR-32 and the inflammatory cell-promoting progressive tumor cell line QRsP-11 of murine fibrosarcoma by two-dimensional gel electrophoresis combined with mass spectrometry. Seven up-regulated proteins were identified in QRsP-11 compared to QR-32 cells, namely GLO1, annexin A1, adenylate kinase isoenzyme 1, transcription factor BTF3, myosin light polypeptide 6, low molecular weight phosphotyrosine protein phosphatase and nucleoside diphosphate kinase B. Heat shock protein beta-1 (HspB1), a methylglyoxal-adducted protein, is concomitantly over-expressed in QRsP-11 as compared to QR-32 cells. We also found out that GLO1 is translocated into the nucleus to a higher extent in QRsP-11 compared to QR-32 cells, which can be reversed by using a MEK inhibitor (U0126). Moreover, U0126 and GLO1 siRNA can inhibit cell proliferation and migration in QRsP-11 cells. Our data suggests that overexpression and nuclear translocation of GLO1 might be associated with tumor progression in murine fibrosarcoma.

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科情報解析医学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1366 号	氏 名	王 宇峰
論文審査担当者	主査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	乾 誠	
	副査教授	上山 吉哉	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Proteomic Analysis Indicates that Overexpression and Nuclear Translocation of Lactoylglutathione lyase (GLO1) is Associated with Tumor Progression in Murine Fibrosarcoma (プロテオーム解析により GLO1 の強発現と核移行とマウス線維肉腫の悪性化との関連が明らかとなった)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Proteomic Analysis Indicates that Overexpression and Nuclear Translocation of Lactoylglutathione lyase (GLO1) is Associated with Tumor Progression in Murine Fibrosarcoma (プロテオーム解析により GLO1 の強発現と核移行とマウス線維肉腫の悪性化との関連が明らかとなった)			
掲載雑誌名 Electrophoresis 第 卷 第 号 P. ~ (2014 年 掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>Lactoylglutathione lyase (GLO1)は偏在的に発現している methylglyoxal (MG) 解毒酵素であり、多くのヒト悪性疾患と関連している。しかしながら、GLO1 のマウス線維肉腫の進展や悪性化における役割はまだ明らかになっていない。申請者らはマウス線維肉腫の退縮型腫瘍細胞株 QR-32 と炎症誘発性悪性化進展型腫瘍細胞株 QRsP-11 の細胞内蛋白質の違いを明らかにして発現特異的蛋白質を同定するために、二次元電気泳動と質量分析を組み合わせたプロテオーム解析を行った。その結果、QR-32 に比較して QRsP-11 細胞で発現が増強している7つの蛋白質 (GLO1, annexin A1, adenylate kinase isoenzyme 1, transcription factor BTF3, myosin light polypeptide 6, low molecular weight phosphotyrosine protein phosphatase 及び nucleoside diphosphate kinase B を同定した。</p> <p>一方、Heat shock protein beta-1 (HspB1)は MG 付加蛋白質の一つであるが、この HspB1 も GLO1 と同様 QR-32 細胞に比較して QRsP-11 細胞で強発現していた。また、GLO1 は QR-32 に比較して QRsP-11 において高度に核移行が見られた。その核移行は MEK 阻害剤である U0126 処理によって抑制され、さらに、QRsP-11 細胞の U0126 処理や GLO1 の siRNA によるノックダウンは、細胞増殖と migration を阻害した。従って、GLO1 の強発現と核移行が、マウス線維肉腫の悪性化の進展へ深く関与している事が示唆された。</p> <p>本研究は、GLO1 の癌治療標的としての可能性を強く期待できる研究であると考えられ、将来性も高く、学位論文として十分に価値あるものであると認められた。</p>			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。