

審査の結果の要旨

氏名 ウェン ジェーン シーチェン

本論文は5章からなり、36の図表、65の引用論文を含む。

本論文の主題であるMCRIP1は、転写抑制共役因子CtBPの制御因子として所属研究室で同定された分子であり、少なくとも癌の転移や浸潤に重要な上皮間葉転換(EMT)の制御に寄与することが明らかにされている。CtBPは、EMTのみならず、個体発生や免疫応答の制御など多くの生命現象に寄与することが報告されているが、CtBPが関与するこれら多彩な生命現象の制御にMCRIP1がどのような役割を果たすのかについては、これまで全く知見がない。本論文では、MCRIP1の生理機能を個体レベルで解明することを目的とし、MCRIP1遺伝子破壊マウスを樹立して解析を行った。

遺伝子破壊マウスの表現型を解析した結果、新生仔マウスはチアノーゼを示し、生後24時間以内に大半の個体が死亡することを見出した。死因解明のために全身の病理解析を行ったところ、野生型に対して遺伝子破壊マウスでは肺胞が十分に拡張できていないことを突き止めた。出生直後に起こる肺胞の拡張には、2型肺胞上皮細胞から分泌されるサーファクタント蛋白質が重要であることが知られている。そこで、遺伝子破壊マウスの肺組織における各種サーファクタント蛋白質の発現を調べた結果、特に肺胞の拡張に必要な脂溶性サーファクタント(SP-BおよびSP-C)の発現が有意に低下していることを見出した。またこの現象が、CtBPの制御異常によるサーファクタント遺伝子のエピゲノム抑制であることを明らかにした。即ち、MCRIP1はCtBPの制御を介して、サーファクタント蛋白質の発現を促進する機能を有しており、出生直後の肺拡張に必要なことを明らかにした。

論文の冒頭には、目次、本論文の要旨(第1章)が記されている。

第2章は16節からなる序論である。まず生体内の恒常性維持機構としてのシグナル伝達経路、特にERK経路など、本論文に関連する諸分野を説明している。さらに、本論文の主題であるMCRIP1に関する先行研究について、MCRIP1の同定方法、ERKによるリン酸化制御、CtBPとの結合およびその機能制御などを説明した。また、肺の発生過程および肺サーファクタント蛋白質の概要を説明している。

第3章(結果)は、12節からなる実験結果である。まず、遺伝子破壊マウスの作製方法を示した(第1節)。次に、遺伝子破壊マウスの表現型解析から、出生後24時間以内に大半の個体が死亡することを報告した。病理組織学的解析により、遺伝子破壊マウスでは

肺拡張が不十分であることを見出し、その死因が新生児呼吸窮迫症候群に類似した呼吸不全であることを示した（第2～5節）。さらに、肺サーファクタント蛋白質の発現を解析したところ、遺伝子破壊マウスでは SP-B および SP-C の発現が低下していることを見出した（第6～8節）。加えて、肺の発生過程における MCRIP1 の発現パターンを調べた結果、MCRIP1 は肺胞の形成が始まる E17 には肺上皮細胞に発現が認められ、出生後までその発現が維持されていることを確認した（第9節）。次に、MCRIP1 が肺サーファクタントの発現を制御する分子メカニズムを解明するため、CtBP と結合してサーファクタント遺伝子の発現を抑制することが報告されている Foxp1/Foxp2 に着目し解析を行った。その結果、MCRIP1 は CtBP と直接結合することで、CtBP と Foxp1/Foxp2 間の結合を競合的に阻害する作用を持つこと、またこの作用によって、SP-B および SP-C 遺伝子プロモーター領域のヒストン修飾が転写活性化型に維持され、肺サーファクタント蛋白質の発現低下が防御されていることを明らかにした（第10～12節）。

第4章（考察）では、本論文で解明した MCRIP1 の生理機能およびその分子機構を簡潔にまとめた後、本論文で挙げた Foxp1/Foxp2 以外に、肺サーファクタントの発現を制御する他の転写因子との関係性について考察した。また、MCRIP1 のパラログである MCRIP2 の存在についても述べており、肺における MCRIP1 の特異的制御について論じている。

第5章（材料と方法）は17節からなり、本論文で使用された実験手法のうち、主要なものを述べている。

第5章より後には、参考文献、謝辞が記されている。

以上述べたように、本論文では、ERK MAPK 経路の新規基質分子 MCRIP1 の新たな生理機能を同定し、さらに、これまでに報告されていないサーファクタント遺伝子のエピジェネティックな発現制御機構を分子レベルで解明したことから、シグナル伝達研究のみならず、肺発生の理解や新生児呼吸窮迫症候群を始めとする小児肺疾患などの関連分野において重要な成果であると評価できる。

したがって、博士（医科学）の学位を授与できると認める。

以上1996字