

審査の結果の要旨

氏名 リュウ ユウ

p53 はがんの約半数で変異が見られる最も重要ながん抑制遺伝子である。様々な細胞ストレスにて活性化した p53 は転写因子として機能し、種々の下流遺伝子を誘導して癌抑制に働く。これまでに多くの p53 下流遺伝子が同定されてきたが、近年の網羅的な解析手法の登場により、さらに多くの下流標的の存在が示唆されており、その全容はいまだ明らかではない。本論文の前半では、p53 野生型、欠損型マウスを用いた 24 臓器のトランスクリプトーム解析データより、10 以上の臓器で誘導される新規 5 遺伝子を同定した。さらにヒトがん細胞株での解析結果より、INKA2 に着目して解析を実施した。INKA2 はメチル化及び p53 の変異によって高頻度にごん組織で発現低下しており、また細胞増殖を負に制御した。また PAK4 との結合を介して、 β -catenin の安定性制御に関与することがしめされ、p53-INKA2-PAK4 経路が p53 を介したがん抑制機能に重要であることが示された。

後半では、p53 結合領域内の SNP と発癌リスクとの関連について検討を行った。20 以上の CHIP-sequence data, 14 がん腫の網羅的 GWAS data, in silico p53 結合モチーフ解析によって、3 つの候補 SNP を同定した。SNP1 については、前立腺がんリスクと有意な関連を示した。Reporter assay にてアレル特異的な発現誘導、また近傍の 3 遺伝子が p53 依存的に DNA ダメージによって誘導された。以上の結果より、アレル特異的な p53 結合による下流遺伝子の転写誘導を介して、発癌リスクが制御されていることが示された。以上の結果は論文提出者が主体となって解析を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。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 760 字