

論文審査の結果の要旨

氏名 森 甚一

p53 は細胞ストレスに応答し、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 の新規下流標的を同定する目的で、p53 野生型、欠損型の大腸癌細胞株を用い、トランスクリプトーム解析、プロテオーム解析の手法を用いて p53 の標的を網羅的にスクリーニングした。学位論文の著者はこの過程において、p53 の転写因子として機能の理解に基づき適切に選択基準を設定し、また候補の中から文献検索の結果に基づいて機能解析に値しうる 2 遺伝子 EPSIN 3, CYSTATIN C を選択した。

次に本論文では、EPSIN 3 についての機能解析の結果を示している。EPSIN 3 は機能未知の遺伝子であり、癌との関連についてもこれまでに知見がない。著者はこの遺伝子について、過剰発現系における癌細胞株のコロニー形成の抑制、また siRNA を用いた発現抑制の系における細胞増殖の亢進、アポトーシスの抑制を示した。また EPSIN 3 knockout マウスの解析も実施し、発がんや Survival に及ぼす影響を検討した。また The Cancer Genome Atlas (TCGA) の公開データベースを用いて、ヒト大腸直腸癌組織において EPSIN 3 の発現が正常大腸直腸組織と比較して低下していることを見出した。

続いて CYSTATIN C の機能解析の結果を示した。これまでに複数の研究により CYSTATIN C のがんにおける浸潤、増殖抑制効果が示されているが、その機序は完全には明らかではない。本論文は、過剰発現系における癌細胞株のコロニー形成の抑制、また siRNA を用いた発現抑制の系における細胞増殖の亢進、アポトーシスの抑制を示した。さらにその機序として、p53-CYSTATIN C 系路ががん増殖、抗アポトーシスに関わる酵素である cathepsin L を抑制することを明らかにした。また TCGA データベースを用いた臨床検体の解析において、ヒト大腸直腸癌組織において CYSTATIN C の発現が正常大腸直腸組織と比較して低下していること、また、p53 変異型の乳癌組織中の CYSTATIN C の発現が p53 野生型の乳癌組織および正常大腸組織と比較して低下しており、さらに CYSTATIN C 低発現が乳がん患者の独立した予後不良因子であることを示した。

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 1103 字