

論文審査の結果の要旨

氏名 宮崎 允

代表的ながん抑制因子である p53 は、細胞ストレスに応答して標的遺伝子の転写を制御し、細胞周期停止あるいはアポトーシスを誘導することでがん抑制に寄与している。細胞周期停止とアポトーシスのどちらが誘導されるかについては、p53 を介した標的遺伝子の転写選択性が関与すると考えられているが未だ不明な点が多い。本論文の前半では、p53 の転写コファクターとして知られているクラスリン重鎖の結合因子として同定された Nuclear mitotic apparatus (NuMA) 蛋白質に着目し、その機能解析を行った。NuMA は細胞周期分裂期において紡錘体の形成・維持に重要なことが知られていたが、間期核内における機能については不明な点が多かった。本論文では NuMA に対する siRNA を用いた発現抑制の実験および発現ベクターを用いた過剰発現の実験から、NuMA が p53 を介した p21 遺伝子転写活性化に選択的に寄与していることを見出した。さらにクロマチン免疫沈降法により、NuMA 発現抑制により p21 プロモーター領域への p53 結合は影響を受けない一方で、転写メディエーター複合体構成因子の 1 つである CDK8 の誘引が減弱することを示した。また、DNA 損傷時の p53 と NuMA の複合体形成は ATM キナーゼ活性に依存していることを示した。

続いて本論文での後半では Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子異常を有する神経芽腫に着目し ALK 阻害剤および p53 活性化剤の有効性について検証した。ALK 阻害剤や p53 活性化剤は主に細胞周期停止を誘導するが細胞死はほとんど誘導せず、薬剤を除去すると再び細胞が増殖してしまうことを示した。次に ALK 阻害剤と p53 活性化剤を併用すると効率的にアポトーシスが誘導し、薬剤除去後の再増殖も抑制することを示した。また、*in vivo* においても ALK 阻害剤と p53 活性化剤の併用は効率的にアポトーシスを誘導し、腫瘍を退縮させることを示した。さらに ALK 阻害剤と p53 活性化剤の併用効果の機構を解析し、この結果アポトーシス誘導に関与する p53 標的遺伝子である PUMA の選択的発現上昇が細胞死の誘導に重要であることを示した。さらに ALK 制御される転写因子である SOX4 を同定し、SOX4 を発現抑制すると PUMA の発現亢進が認められなくなることを示した。次に、種々の阻害剤を用いた実験から ALK は下流の AKT を介して SOX4 の発現制御していることを示した。さらに SOX4 は ALK だけではなく EML4-ALK や EGFR といった他のチロシンキナーゼの下流でも同様に制御されていることを示した。

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 1 1 7 6 字