

# 審査の結果の要旨

氏名 ヨードスラーン ワラーリー

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 の新規下流標的を同定する目的で、p53 野生型、欠損型の乳腺上皮細胞株 MCF10A 細胞を用い、トランスクリプトーム解析を実施した。また TGCA のデータより、p53 野生型の乳がん組織において p53 変異を持つ乳がんよりも 2 倍以上発現上昇している遺伝子をスクリーニングした。その結果、新規の 10 遺伝子を含む 17 遺伝子が同定された。Pathway 解析の結果、epidermis development が抽出され、その中で新規の p53 下流遺伝子として Col17A1 に着目しさらなる解析を実施した。

Col17A1 は MCF10A だけでなく、HBL-100、HBC4 でもダメージ依存的な誘導を示し、その誘導は sip53 によって完全に抑制された。さらに野生型マウスでは X 線照射により、乳腺組織の myoepithelial cell に顕著な誘導を認めたが、p53 ノックアウトマウスでは誘導されなかった。またイントロン 1 内に、2 箇所の p 5 3 結合配列を認め、この領域が p 5 3 依存的な転写誘導に必須であることを、CHIP assay, Reporter assay にて示した。以上の結果より、Col17A1 は p 5 3 の新規下流遺伝子であることが示された。後半では、Col17A1 の発がんにおける機能解析を実施した。まず TET on システムにより、薬剤依存的に Col17A1 が誘導される細胞株を樹立した。この細胞株を用いて、細胞増殖を検討したが、増殖には影響を与えなかった。次に Cell migration を検討した所、スクラッチアッセイ、Matrigel invasion assay にて Col17A1 が細胞運動能を抑制することが示された。またがん組織における検討で、Col17A1 の発現が乳がん組織で顕著に抑制されていること、さらに原発巣に比べ転移巣で更に低下すること、発現低下が予後不良因子であることが示された。以上の結果より、p53 は Col17A1 の発現誘導を介して転移浸潤を抑制することが示された。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 1083 字