

[課程-2]

## 審査の結果の要旨

氏名 安原 崇哲

本研究は DNA 損傷修復において役割を果たしていると想定されてきたが、その機能が不詳であった Rad54B の DNA 損傷応答における役割の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. Rad54B の DNA 損傷修復における役割を推測するため、その細胞内局在を調べた結果、Rad54B は定常状態、DNA 損傷後のいずれにおいても、核内にびまん性に分布することが示された。次に、Rad54B の発現を低下させた細胞において DNA 損傷後の DNA 損傷量の推移を調べたところ、DNA 損傷の有意な増加は認められなかった。以上のことから、Rad54B が DNA 損傷修復において補助的な役割しか担っていないことが示唆された。

2. DNA 損傷後の Rad54B の発現レベルについての解析の結果、DNA 損傷応答の初期において発現が転写レベルで誘導され、その後期において p53 依存的に転写レベルで抑制されていることが示された。従って、Rad54B は DNA 損傷応答において、DNA 修復における役割の他に、何らかの機能を果たしていると考えられた。

3. Rad54B は定常状態、DNA 損傷後のいずれにおいても、p53 タンパク質の量と機能を抑制していた。Rad54B は、p53 タンパク質を不安定化し、ユビキチン化された p53 タンパク質の量を増加させており、そのメカニズムとして、Rad54B は MDM2-MDMX ヘテロ二量体の形成を促進していた。さらに、Rad54B は MDM2 と MDMX の両方に直接相互作用しながら、MDM2 に MDMX を誘導するための足場となることでヘテロ二量体の形成を促進していることが明らかとなった。

4. Rad54B による p53 の抑制によって、DNA 損傷 G2/M チェックポイントが抑制され、DNA 損傷後の M 期への進行が促進された。また、DNA 損傷をもったまま M 期に進行した細胞においては、染色体の断片化などのゲノム不安定性が誘導されていた。

5. Rad54B による p53 の抑制によって、がん細胞、正常細胞のいずれにおいても DNA 損傷 G1/S チェックポイントが抑制された。また、Rad54B は DNA 損傷後の長期生存を促進した。さらに、ゼノグラフトモデルを用いた解析により、Rad54B の阻害と DNA 損傷薬剤を併用することで治療効果が高められることが明らかとなった。

6. データベースを用いた臨床検体における Rad54B の発現量の解析により、種々の固形腫瘍や、大腸良性腫瘍において Rad54B の有意な上昇が見られた。また、脳腫瘍サンプルにおける Rad54B の発現量の増加は生存率の低下と関係していたことから、Rad54B を介した DNA 損傷後の細胞周期制御メカニズムが、がんの発生や、がんの悪性化に関与して

いる可能性が示唆された。

以上、本論文は Rad54B が p53 を介した DNA 損傷後の細胞周期の進行を制御することで、がんの発生や悪性化の過程の基盤となるメカニズムに関与していることを明らかにした。本研究は、新たながん治療戦略の開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。