

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 清木 孝之

本研究は子宮頸癌の発生に寄与する 16 型ハイリスクヒトパピローマウイルス (16HPV) E6 癌蛋白の細胞極制保持因子である hScrib および細胞内脱リン酸化酵素 Protein Phosphatase 1 γ (以下 PP1 γ) に対する分子生物学的影響を解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. HPV16 型 E6 癌蛋白 (以下 16E6) と PP1 γ について直接作用を検証すべく、*in vivo* における結合試験を行い、蛋白結合能の検討を行った結果、*in vitro* 下では、16E6 と PP1 γ が直接結合することが示された。
2. HEK293 細胞に 16E6 をトランスフェクション法で導入し、それぞれの蛋白の発現レベルの検討を行い、細胞内における 16 型 E6 遺伝子による hScrib-PP1 γ 複合体への作用を検討した結果、16 型 E6 蛋白は hScrib と PP1 γ に別々に作用し、発現を減少させている事がわかり、その結果として、ERK 系路を制御している可能性が示唆された。
3. 16 型 HPV 陽性子宮頸癌培養細胞株である CaSki 細胞にに対し siRNA 法で 16 型 E6 蛋白をノックダウンさせ hScrib、PP1 γ の発現量および細胞内局在の検討を行った結果、16 型 E6 蛋白が、hScrib、PP1 γ 双方の発現量と細胞内局在を制御する事が示唆された。
また、18 型 HPV 陽性子宮頸癌細胞株である HeLa 細胞で、siRNA 法による 18 型 E6 蛋白のノックダウンを行い、CaSki 細胞と同様の検討を行ったが、16 型とは異なる結果を示し、16 型と 18 型 HPV で、hScrib および PP1 γ への作用が異なる可能性が示唆された。
4. 子宮頸癌組織の組織免疫化学染色法で、hScrib、PP1 γ の発現パターンを観察した結果、正常子宮頸部組織と、子宮頸癌組織では、それぞれ hScrib、PP1 γ の発現パターンの違いを認め、特に 16 型陽性子宮頸癌では hScrib、PP1 γ の発現異常および局在異常をきたしていることがわかった。

以上、本論文はハイリスク 16 型ヒトパピローマウイルス感染型子宮頸癌の発癌過程における分子生物学的機序の解明に貢献しており学位の授与に値するものと考えられる。