

審査の結果の要旨

氏名 安藤 瑞生

本研究では、がん細胞のゲノム解析を行う手法として、次世代シーケンサーによるcDNAシーケンスを採用した。cDNAを研究対象とした最大の理由は、点変異や欠失・挿入のみならず、発がんに強い影響を及ぼすと考えられる融合遺伝子の検出を可能にすることであった。日本人の口腔扁平上皮がん由来する細胞株から有意な融合遺伝子を見い出すことはできなかったが、同細胞においてETS転写因子の変異を発見し、同転写因子がこれまで知られていなかったがん抑制遺伝子であることを証明した。さらに、同転写因子ファミリーが広く固形腫瘍における新たながん抑制遺伝子である可能性を指摘した。具体的には、下記の結果を得ている。

1. 同細胞株に同転写因子の野生型を強制発現させると細胞増殖が強く抑制された。同様の細胞増殖抑制作用は、扁平上皮がん以外の細胞株においても観察された。
2. 野生型の細胞増殖抑制作用は、細胞周期の停止およびアポトーシスの誘導という二面的なメカニズムによってもたらされることを示した。
3. 同じファミリーに属する複数の転写因子も同様の細胞増殖抑制作用を有していることを示した。さらに、ヒトのがん検体におけるそれらの変異が相互排他的であることから、広く固形腫瘍における新たながん抑制遺伝子ファミリーである可能性を指摘した。
4. ChIP-seqの手法により、同細胞株において野生型のDNA結合部位が古典的なプロモーター領域だけでなくエクソン領域にも高度に濃縮されていることを示した。さらに、他の転写因子との相互作用の結果と考えられる新規DNA結合配列モチーフを複数同定した。

5. 同細胞株において、野生型の増殖抑制シグナルの標的となる主要な 2 遺伝子を同定した。

以上、本論文は頭頸部がん細胞株における ETS 転写因子のがん抑制機能を詳細に検討した。同転写因子はこれまで発がんや幹細胞維持に関わることが報告されてきたが、同時になん抑制的にも機能すること、すなわち細胞環境によって相反する表現型をもたらすことが明らかとなった。ただし、がん臨床における同転写因子のもつ意義を明らかにするためには、日本人の腫瘍検体における同転写因子ファミリーの変異頻度を検証し、生存解析を実施することが必須である。本研究は、細胞周期や細胞死を司る分子としての重要性を示すと同時に、同転写因子の転写ネットワーク解明に大き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。