

(論文内容の要旨)

有糸分裂期 (M 期) における正常な染色体分配の遂行は遺伝情報を次世代に伝えるために必須のイベントである。しかしながら、全ての細胞が完遂できるかという点必ずしもそうではなく、中にはエラーを引き起こして染色体が 4 倍体となる細胞が生じる。このような 4 倍体細胞は染色体の不安定性を増大させて癌化の原因となることが知られているため、何らかの機構によって除去される必要があると考えられるが、その機構は明らかとなっていない。申請者は、M 期染色体凝縮の異常によって正常な染色体分配ができずに生じた 4 倍体細胞が、これまでに報告されていない新しい細胞死機構によって除去されることを見いだした。ハウスキーピング遺伝子である翻訳伸張因子 eEF1A1/EF-1 α は細胞の生存に必須の遺伝子であるが、細胞死が誘導される際、mRNA の分解や翻訳抑制の「場」である Processing bodies (P-bodies) に eEF1A1 mRNA が蓄積し、それに伴って eEF1A1 の発現量の減少が認められた。また、この発現減少には eEF1A1 mRNA の 5'UTR が重要であり、5'UTR を持たない外来性の eEF1A1 の発現によって細胞死が抑制されること、また、5'UTR に結合するタンパク質である CNBP が eEF1A1 の翻訳抑制に関わり、この細胞死を調節していることが示された。興味深いことに、複数種の癌組織において eEF1A1 のホモログである eEF1A2 (5'UTR に相同性を持たない) の発現が亢進している例が報告されている。そこで、eEF1A2 あるいは 5'UTR を持たない eEF1A1 の過剰発現、あるいは CNBP の発現抑制を行ったところ、自発的なエラーで生じる 4 倍体細胞の出現頻度が 1~2 週間の培養期間内で数倍以上亢進した。加えて、eEF1A2 を過剰発現しているヒト乳腺癌由来 MCF-7 細胞株では eEF1A1 の発現減少による細胞死が抑制されており、eEF1A2 の過剰発現が細胞癌化を亢進した可能性が考えられた。以上の結果から、本研究で見いだした新規細胞死が、4 倍体細胞を取り除くことによって細胞癌化を抑制する新しい制御機構として働いていることが示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

増殖している細胞において細胞分裂のエラーは一定の割合で生じており、このようなエラーによって生じた4倍体細胞は細胞の癌化の原因となることが知られている。このような4倍体細胞は染色体の不安定性を増大させて癌化の原因となることが知られているため、何らかの機構によって除去される必要があると考えられるが、その機構は明らかとなっていなかった。申請者は本研究において、M期において染色体凝縮異常を誘導する実験系を用い、正常な染色体分配ができずに生じた4倍体細胞には、既存のアポトーシスやネクローシスとは異なった全く新しい細胞死機構が誘導されることを見いだした。この細胞死はハウスキーピング遺伝子である翻訳伸張因子eEF1A1/EF-1 α の発現量の減少によって誘導され、それはeEF1A1 mRNAのP bodiesへの蓄積を伴うこと、この発現減少にはeEF1A1 mRNAの5'UTRが重要であること、さらに、5'UTRに結合するタンパク質であるCNBPがeEF1A1の翻訳抑制に関わり、この細胞死を調節していることが示された。このように、新しい細胞死機構の存在を示したことに加え、様々な手法を駆使してその分子機構を明らかにしたことは高く評価できる。さらに申請者は、この細胞死を抑制した条件下において細胞を培養すると、自発的な細胞分裂エラーで生じる4倍体細胞の出現頻度が亢進すること、また、eEF1A1のホモログであるeEF1A2を過剰発現している癌細胞ではeEF1A1の発現減少による細胞死が抑制されていることを見いだした。これは、申請者が見いだした細胞死が細胞癌化を抑制する新しい制御機構として働いており、生理的にも重要な役割を担っていることを強く示唆している。本研究によって細胞死研究の分野に新しい局面を生み出したことは高く評価できる。さらに、申請者はこの新しい細胞死の分子機構や生理学的意義について細胞レベルや個体レベルで解析することを計画しており、本研究がさらに発展していくことが強く期待される。申請者による研究によって明らかとされたこれらの成果は高く評価できるものであり、本論文は博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。また、平成20年10月8日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。