

| | |
|-------------|---|
| 氏 名 | よしもと たかのぶ 吉 本 貴 宜 |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (医 学) |
| 学 位 記 番 号 | 医 博 第 3107 号 |
| 学位授与の日付 | 平 成 19 年 3 月 23 日 |
| 学位授与の要件 | 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当 |
| 研 究 科 ・ 専 攻 | 医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻 |
| 学 位 論 文 題 目 | Loss of Function of the Candidate Tumor Suppressor prox1 by RNA Mutation in Human Cancer Cells (ヒト癌細胞における癌抑制遺伝子候補 prox1 の RNA 変異による機能喪失) |
| 論文調査委員 | (主 査) 教 授 野 田 亮 教 授 武 藤 誠 教 授 松 田 道 行 |

論 文 内 容 の 要 旨

ホメオボックス遺伝子である prox1 はショウジョウバエの神経芽細胞の分化誘導に関与している prospero と高い相同性を持った遺伝子であり、これまで脊椎動物でもリンパ管・肝臓・膵臓・レンズ・網膜等の発生と器官形成の過程で重要な役割を果たしていることが分かっている。その機能の詳細はまだ未解明の部分も多いが、リンパ管や網膜・レンズ等を対象としたこれまでの研究では特に器官形成期において prospero 同様細胞の増殖を抑制し分化を誘導する働きを有することが示唆されている。それに比して成人の消化管臓器における役割はまだ研究が始まったばかりであるが、実際に膵臓や肝臓の癌細胞株や臨床検体で prox1 の発現が認められていることから、器官形成期同様やはり何らかの役割を担っていると思われる。

今回の研究では、まず膵臓癌の臨床検体を用いた免疫染色で prox1 の発現が腺管細胞に偏在しており、また癌の分化度との間に相関関係があり prox1 の発現が高いほど癌の分化度も高いことが有意差をもって確認され、成人の膵臓でも prox1 が分化誘導と増殖抑制に関与している可能性が考えられた。次に膵臓・大腸・食道など複数の種類の癌細胞株や臨床検体において prox1 はゲノム上に特定の変異は認められないものの mRNA 上では決まった箇所でアデニンがイノシンに変異し、その結果合成されるタンパクも異なるものになることが分かった。癌抑制遺伝子とその機能を失い発癌に至る過程では以前からゲノム上の欠損やメチル化、変異の重要性がよく知られているが、最近のエピジェネティックな機構の一つとしてゲノム上ではなく mRNA における変異が発癌に関与している可能性が注目されてきており、prox1 でも mRNA レベルでの遺伝子変異が生じた結果、癌抑制遺伝子としての働きが失われ未分化の維持と細胞増殖が活発化し、発癌に至っている可能性が考えられた。

今回いくつかの癌細胞株で野生型の prox1 を過剰発現させると、vitro と vivo いずれの実験系においても確かに細胞の増殖や変異を抑制する効果があることが有意差をもって確認された。しかし mRNA 上で見つかった特定の複数の変異を有する変異型 prox1 を過剰発現させた場合は、野生型 prox1 で見られたような癌細胞株の増殖や変異を抑制する効果は見られなくなっていた。このことから prox1 では mRNA レベルでの決まった変異がその癌抑制遺伝子としての機能を失わせており、癌の発生・進行において非常に重要な要因であることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ホメオボックス遺伝子 prox1 はショウジョウバエの神経芽細胞の分化誘導に関与する prospero と高い相同性を持つ遺伝子である。今回の研究で申請者はまず膵臓癌の臨床検体を用いた免疫染色で prox1 の発現が腺管細胞に偏在し、また prox1 の発現が高いほど癌の分化度も高いことを確認し、成人の膵臓でも prox1 が分化誘導と増殖抑制に関与している可能性を示した。次に膵臓・大腸・食道など複数の癌細胞株や臨床検体において、prox1 はゲノム上に変異は認められないものの mRNA 上では特定の箇所でアデノシンがイノシンに変異していることが明らかになった。この変異型と野生型の prox1 を

それぞれ強発現させ比較した結果、in vivo と in vitro いずれにおいても変異型 prox1 では細胞増殖抑制の働きが失われている事が示された。増殖抑制因子がその機能を失い発癌に至る過程では、ゲノム上の欠損やメチル化、変異等がよく知られているが、最近 mRNA における変異がエピジェネティックな機構として発癌に関与している可能性が注目されてきており、prox1 でも mRNA での変異によって癌抑制遺伝子としての働きが失われた結果、未分化の維持と細胞増殖が活発化し発癌に至る可能性が考えられた。以上の研究は消化器腫瘍に関わる重要な因子の解明に貢献し、今後の治療法の開発に寄与するところが多い。

したがって本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものとみとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成19年2月5日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。