

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	井藤 喬夫
論文題目	細胞老化誘導のマスター制御遺伝子Pointedの同定とそれによるがん制御機構の解明		
(論文内容の要旨)			
<p>細胞老化は細胞周期の不可逆的な停止を引き起こす現象であり、多細胞生物がもつがん抑制機構の1つと考えられている。例えば、細胞内でがん遺伝子Rasが活性化すると、細胞増殖シグナルが活性化する一方で、細胞老化が誘導されて細胞周期停止が誘導され、一見、相反するシグナルが活性化する。したがって、Rasを活性化した腫瘍が進展し悪性化するには、細胞老化を回避する必要があると考えられる。しかし、Ras活性化細胞がどのようなメカニズムで細胞老化を克服するかについては、依然として不明な点が多い。本研究で申請者は、ショウジョウバエをモデル生物として用い、がん進展の要因の1つとして知られる上皮細胞極性の崩壊によってRas誘導性の細胞老化が阻害され、これによりRas活性化腫瘍の悪性が引き起こされることを見いだした。まず申請者は、ショウジョウバエ上皮組織に誘導した活性化Ras (Ras^{V12}) 発現細胞クローン (Ras活性化腫瘍) の増殖を促進する遺伝子変異の遺伝学的スクリーニングを行った。その結果、ETS転写因子Pointed (ETS1/2ホモログ分子) の機能欠失変異によりRas活性化腫瘍の増殖が強く促進されることを見いだした。さらに、活性化Rasによって発現誘導されるPointedの発現を抑制すると、Ras活性化腫瘍の細胞老化誘導が阻害されることで腫瘍増殖が顕著に亢進することがわかった。一方、活性化Rasがない状態でPointedを単独で強制発現させた細胞クローンでは細胞老化が誘導された。つまり、PointedはRasシグナルの活性化によって起こる細胞老化誘導に必要な十分な下流因子であることがわかった。ショウジョウバエ上皮において、Rasを活性化した細胞クローンにapico-basal極性遺伝子の機能欠失変異を同時に導入すると大過剰に増殖し、浸潤・転移能をもつ悪性腫瘍へと進展することが知られていたが、申請者は、このような極性が崩壊したRas活性化腫瘍内においてもPointedの発現が阻害されていることを見いだした。さらなる遺伝学的解析により、極性が崩壊したRas活性化腫瘍内では転写共役因子Yorkie (がん抑制経路Hippo経路の下流標的因子YAPのホモログ分子) の働きによってPointedの発現が抑制され、これにより細胞老化が阻害されることを見いだした。さらにそのメカニズムとして、活性化したYorkieにより発現誘導されるmicroRNA bantamがE3 ligase会合タンパク質TribblesのmRNAを標的にしてその発現を抑制し、その結果Tribblesにより発現抑制されている転写因子FoxOの発現が上昇することを見いだした。このFoxOがpointed mRNAを標的とするmicroRNA であるmiR-9cおよびmiR-79の発現を誘導し、その結果Pointedの発現が抑制されることがわかった。本研究成果は、Ras活性化腫瘍がいかにして細胞老化を克服し、悪性腫瘍へと進展していくのかを説明する新たなメカニズムを提示するものである。本メカニズムに関わる因子群の進化的保存性の高さから、本研究成果が新たながん治療戦略の基盤構築につながることを期待されると考察している。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

がん遺伝子Rasの活性化はヒトのがんの主要な要因の1つと考えられているが、これとは矛盾するように様々な実験系でRasの活性化が細胞老化を誘導することが示されている。すなわち、Rasを活性化した細胞は何らかのメカニズムで細胞老化を回避することでがん進展を達成すると考えられるが、その詳細は明らかでない。申請者は、ショウジョウバエ遺伝学的スクリーニングにより、ETS転写活性化因子Pointedをヘテロに欠失したショウジョウバエではRas活性化腫瘍が大過剰に増殖することを見いだした。またこのとき、Ras活性化による細胞老化が抑制されていることを見いだした。さらに申請者は、Ras活性化はPointedの発現誘導を介して細胞老化を引き起こすことを明らかにした。次に申請者は、Ras活性化細胞で極性が崩壊すると過剰増殖と浸潤・転移が起こることに着目し、このときPointedの発現誘導および細胞老化が起こらなくなることを発見した。さらにそのメカニズムとして、極性崩壊により活性化される転写共役因子Yorkieがいくつかの分子を介してpointed mRNAを標的とするmicroRNA (miR-9cおよびmiR-79)の発現を誘導し、これによりPointedの発現が抑制されることを見いだした。一方、極性崩壊により悪性化したRas活性化腫瘍内でPointedを過剰発現させたり、miR-9cやmiR-79の発現を阻害したりすると、腫瘍増殖が強く抑制された。以上の解析で見いだされた分子群はいずれも哺乳類において高度に保存されていることから、本研究で見いだされた知見がRasを活性化したヒトのがんの理解やその治療戦略の構築につながると期待される。

申請者は、Ras活性化腫瘍の増殖を促進するショウジョウバエ変異体を自身で単離し、その責任遺伝子としてPointedを同定して、これをきっかけにこの腫瘍増殖促進が細胞老化抑制に起因することを自ら発見した。それ以降の解析も、そのほぼ全てを申請者自身が主体的に進めた。申請者は、Rasの下流でPointedが細胞老化誘導のマスター制御因子として機能することを発見したことに留まらず、このシグナルが腫瘍悪性化のプロセスにおいてどのような役割を果たすのかを明らかにするための解析に貪欲に取り組んだ。その解析は困難を極めたが、申請者は非常に粘り強くこれに取り組み、腫瘍悪性化に伴って活性化するYorkieが複数の分子を介してmicroRNAの発現を誘導しPointedのmRNAを分解するという、当初は予想もできなかった新たなメカニズムの発見につながった。本研究により、細胞老化を制御する新たなメカニズムが見いだされたとともに、microRNAを標的とした新たながん治療戦略の可能性が提示された。本研究での解析は全て申請者が単独で行ったものであり、論文も申請者が主体的に執筆した。申請者は、本研究を通じて独立した研究者になるための多くの資質を身に付けたと言える。

以上のように、本論文は生命科学に関する高度で幅広い学識、細胞生物学やがん生物学の研究分野における優れた研究能力、そして生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見や概念が示されており、論理的かつ一貫性を持って記述されている。よって博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。さらに、令和3年6月9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。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日