

氏 名	かのう ひで ゆき 叶 秀 幸
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3016 号
学位授与の日付	平 成 18 年 9 月 25 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 脳 統 御 医 科 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Overexpression of RFT induces G1-S arrest and apoptosis via p53/p21 ^{waf1} pathway in glioma cell (RFT (the regulator of fibroblast growth factor 2 transcription) の glioma における, p53/p21 ^{waf1} pathway を経由した G1-S arrest 及び apoptosis の誘導に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 高 橋 良 輔 教 授 丹 羽 太 貫 教 授 松 本 智 裕

論 文 内 容 の 要 旨

線維芽細胞増殖因子 2 (FGF-2) の転写因子である RFT は強制発現により FGF-2 の転写抑制及び glioma の cell death を導くことが報告されている。RFT が細胞周期, アポトーシスにどのように関わっているかを研究した。

RFT は glioma の細胞株の U138MG, T98G では発現していたが, U87MG, U251MG では発現していなかった。レトロウイルス- CLIG system に RFT を組み込み, 細胞株へ感染させることにより RFT を過剰発現させた。RFT の過剰発現により活性型の p53 を発現している U87MG と U138MG ではアポトーシスが導かれたが, 不活性型の p53 を発現している U251MG と T98G ではアポトーシスが導かれなかった。FGF-2 を投与しても, RFT によるアポトーシスを抑制できなかったため, アポトーシスは FGF-2 依存性ではないと考えられた。

この結果により, RFT によるアポトーシスは p53 が重要な働きをしている可能性が考えられた。そこで, FACS により細胞周期を調べ, また Western blot により p53 のリン酸化部位を調べた。その結果, RFT の過剰発現は G1-S arrest を引き起こし, p53 の Ser-15 のリン酸化を誘導し, p21waf1 の発現量を増加させることが分かった。その上, RNAi により p53 を knockdown すると, U87MG における RFT 依存性のアポトーシスを抑制した。

以上の結果より, RFT は glioma において, p53/p21waf1 pathway を経由した G1-S arrest 及びアポトーシスを誘導することを確認した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

fibroblast growth factor (FGF) 2 の転写因子である RFT (the regulator of fibroblast growth factor 2 transcription) は強制発現により FGF2 の転写抑制及び glioma のアポトーシスを導くことが報告されている。RFT が細胞周期, アポトーシスにどのように関わっているかを研究した。

RFT の過剰発現により活性型 p53 を持つヒト神経膠芽腫細胞株 U87MG, U138MG ではアポトーシスが導かれたが, 不活性型 p53 を持つヒト神経膠芽腫細胞株 U251MG, T98G ではアポトーシスが導かれなかった。FGF2 を投与してもアポトーシスを抑制できず, アポトーシスは FGF2 依存性ではないと考えられた。この結果により, RFT によるアポトーシスは p53 が重要な働きをしないと考えられた。また, RFT の過剰発現は, G1-S arrest, p53 の Ser-15 のリン酸化を誘導し, P21 の発現量を増加させた。RNAi により p53 の発現抑制をしないと, アポトーシスを抑制した。

以上の結果より, RFT は glioma において, p53/p21waf1 pathway を経由した G1-S arrest 及びアポトーシスを誘導することを確認した。

以上の研究は脳腫瘍のアポトーシスの解明に貢献し, 新たな脳腫瘍治療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認める。

なお、本学位授与申請者は、平成18年6月20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。