

## 審査の結果の要旨

氏 名 渡辺 亮

本論文は、候補癌抑制遺伝子である WWOX のタンパク質レベルでの解析を行ったものである。

癌は、日本における死亡原因の第一位で、高齢化の進む現在、社会的にも医学的にも重要な疾患である。癌の原因の一つとして、癌抑制遺伝子の異常があげられ、癌抑制遺伝子の探索は、癌の発症・進展のメカニズムを明らかにするとともに予防や治療への応用が考えられ、癌研究において重要な意味を持っている。

本研究の題材として取り上げた WWOX は乳癌、食道癌、肺癌などに関与する癌抑制遺伝子としてクローニングされた。現在までに、他のグループによって遺伝子レベルでの解析が進められている。しかしながら、癌抑制遺伝子に特有な変異が見られないなど、癌抑制遺伝子としての機能は不明であり、タンパク質レベルでの解析が必要とされている。

本研究では、WWOX を特異的に認識する抗体を作製し、その抗体を用いた癌における WWOX のタンパク質レベルでの解析を行った。エピトープ・マッピングを行い、WWOX の正常型及び異常型の両方を認識する抗体を研究に用いた。その結果、遺伝子レベルの解析では得られない知見を得ている。例えば、癌によって WWOX の異常な転写産物が出現することは既に複数のグループによって報告されており、現在では、この異常な転写産物に由来するタンパク質が癌の発症・進展に関与すると考えられてきたが、本研究によって異常な転写産物がタンパク質に翻訳されない、または分解されるなどして存在しないことを明らかにした。これまで、異常な WWOX のタンパク質が、正常なタンパク質の機能を阻害する（ドミナント・ネガティブ作用）と考えられてきたが、本研究での結果は、異常な WWOX の癌の進展へ関与するメカニズムとして、異常なタンパク質がドミナント・ネガティブに働くものではないことを示唆する結果を得た。このことは、今後、WWOX の異常と癌の関係を考える上で、正常な WWOX の機能解析が重要であることを示している。

抗体を用いた細胞内局在解析結果、WWOX の局在がミトコンドリアと核にいることを示した。また、免疫組織化学を行った結果、臨床検体からも WWOX が核に局在することが示唆された。そして、胃癌、乳癌、食道癌において WWOX が陽性になることを示した。これらの癌いずれでも WWOX の異常が報告されているものであり、WWOX の異常と WWOX のタンパク質の発現が亢進するメカニズムが興味深い。これらの結果より、WWOX が癌に関与するメカニズムについて、異常な転写産物が重要なのではなく、WWOX の局在の変化が癌に深く関与していることを示唆した。

本研究によって明らかにしたこれらの知見は、候補癌抑制遺伝子 WWOX の機能を推測する上で非常に重要であるとともに、遺伝子レベルで解明できない現象について、タンパク質の発現を追うことで明らかにすることの重要性を示すものである。今後、WWOX の機能をさらに解析する必要がある。特に、本研究で明らかにしたように、WWOX の局在の変化は非常に興味深く、局在の違いによって WWOX の結合相手がどのように変化するか、そして、WWOX の相互作用相手の一つと考えられている p53 との関連を免疫組織化学で明らかにすることは興味深い。

申請者は、学部、大学院修士課程において化学を専攻していたが、博士課程で生命現象に興味を持ち、癌を研究のテーマにした。このように博士課程から新しい分野に足を踏み入れ、短い期間であったにもかかわらず基礎的な知識から新しい実験系の構築に至るまで知識や経験を積んだ。特に、モノクローナル抗体の樹立に必要な抗原の作製、抗体の評価については相当数の経験を通じて、樹立した抗体に対し、エピトープ・マッピングを行い、目的によって抗体を使い分けることなど高い技術を持っている。そして、他分野の研究者と積極的に交流し知識を深め、また、後輩の指導も丁寧に行ってきたなど、将来、独立して研究を行うことに必要な経験も積んだ。

このように、申請者は、本研究を通じ、研究者として重要である倫理や知識、技術などを身につけ、研究者としての資質を十分持ち合わせていると判断してよい。

よって、本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。