

## 審査の結果の要旨

氏名 中村 能久

本研究は、新規癌抑制遺伝子産物 Tob が関与する癌抑制機構や細胞増殖抑制機構、及び生理機能を解明することを目的として、*tob* 遺伝子欠損マウスを用いた解析、及び Tob の会合分子 Caf1 の欠損マウスを作製、解析し、以下のことが明らかになった。

- (1) Tob の欠損により、MEF (mouse embryonic fibroblast) 細胞の異常な増殖が観察され、染色体構造異常を有する細胞が増加することを明らかとした。
- (2) Tob は histone acetylase である CBP/p300 と物理的・機能的に相互作用し、p53 非依存的な経路において、増殖因子刺激後の  $p21^{waf1/cip1}$  の遺伝子発現に関与することを示した。
- (3) *tob* 遺伝子欠損マウスの肝臓において、*cyclin D1* の発現が亢進していることを明らかにした。
- (4) Tob は人癌組織において、エピジェネティックな修飾により、発現が抑制されている可能性を示した。
- (5) Caf1 欠損マウスの精子において、数の減少、運動能の低下、構造異常が観察され、雄が不妊になることを明らかにした。
- (6) Caf1 は精子形成過程に必要な環境を整えるのに必須の因子であることを示した。
- (7) Caf1 欠損マウスの精巣において、核内レセプター・RXR $\beta$ の機能が低下していることを示した。
- (8) Caf1 は、Tob と共に、RXR $\beta$ のと物理的に・機能的相互作用し、遺伝子発現に関与していることを明らかとした。

以上、本論文は、細胞増殖抑制能を有する Tob の機能について転写調節因子としての側面に注目し、 $p21^{waf1/cip1}$  や *cyclin D1* といった細胞周期調節因子の転写

制御を通して、Tob が細胞内ホメオスタシスに寄与する可能性を新たに見出した。また、*caf1* 欠損マウスの解析を通し、Caf1 が体細胞側において精子成熟のための環境を整えるのに必須の因子であることを示した。また、RXR $\beta$  欠損マウスが *caf1* 欠損マウスに見られるような精子無力症様の表現型（精子構造異常、精子数減少、運動能低下）を示すことから、Caf1 と RXR $\beta$  の機能関連を想定し、実際 Caf1 が Tob と共に RXR $\beta$  の機能に関与することを示した。

以上のことから、新規癌抑制遺伝子産物 Tob 及びその会合分子 Caf1 の解析を通し、癌化抑制機構や精子形成機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。