

審査の結果の要旨

氏名 松田浩一

本研究は発癌において重要な役割を演じている癌抑制遺伝子 p53 の癌抑制機構を明らかにするための新規下流遺伝子 p53AIP1 の機能解析を行った。アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いて機能抑制を行った系、およびアデノウイルスを用いて細胞に過剰発現させた系にて p53 の最も重要な機能であるアポトーシス誘導への関与を調べた。また p53AIP1 を用いた癌の遺伝子治療の可能性を検討し、以下の結果を得ている。

1. まずアポトーシス経路における p53AIP1 の役割を解明するために、アンチセンスオリゴを用いた機能抑制系において p53AIP1 が p53 依存性アポトーシスに不可欠な因子であることを示した。またアデノウイルスを用いた p53AIP1 の強発現により実際に著明にアポトーシスが誘導されること示した。

2. 次に p53AIP1 による実際のアポトーシス誘導のメカニズムについては、p53AIP1 がミトコンドリアを介したアポトーシス刺激により Ser-46 のリン酸化特異的に発現誘導されることを内因性のダメージの系で証明した。また p53AIP1 が bax などと同様、ミトコンドリアの膜電位の制御を通じてミトコンドリアからの cytochrome C の放出を引き起こすことを示した。

3. さらに p53AIP1 はアポトーシスの負の制御因子である bcl-2 と結合しかつ機能的にも相関すること、を示した。

4. また実際に癌の遺伝子治療において臨床治験が行われている p53 と比べてもより強い程度で癌細胞にアポトーシスを誘導でき、p53 遺伝子治療抵抗性の癌において p53AIP1 による遺伝子治療が一つの選択肢となりうる可能性があることを示した。

以上、本論文は p53AIP1 がミトコンドリアを介してアポトーシスを誘導することを示した。本研究はこれまで未知の部分が多かった p53 の癌抑制のメカニズムの一部を明らかにするものであり、発癌の機構を理解する一助となると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。