

審査の結果の要旨

氏名 須山 英悟

申請者である須山英悟君は博士研究において細胞運動、浸潤、転移関連遺伝子の解析を行った。この研究は主に、生命現象において重要な機能を果たしている遺伝子の迅速かつ効率の良い探索法として開発されてきたランダム化したリボザイムライブラリーを用いて、がん、特にがん転移の複雑な分子メカニズムとその分子ネットワークに働く遺伝子の同定を目指したものである。またがん転移に対して、その治療及び新薬開発に向けた良い標的となり得る遺伝子の発見/同定も視野に入れており、非常に意義深い研究であると高く評価することが出来る。

その研究背景として、まずリボザイムライブラリーはハンマーヘッド型リボザイムと呼ばれる RNA 酵素をランダム化したライブラリーで、国際的なヒトゲノムプロジェクトにおいて明らかとなった 3 万個とも推定される膨大な数のヒト遺伝子の機能を生体（個体レベル/細胞レベル共に）において網羅的に、迅速に、そして高効率に解析する技術、また疾病などに関わるいわゆる有用な遺伝子をピックアップする技術として開発されてきた。同君はこのリボザイムライブラリーを用いてがん転移に関与する遺伝子の探索を行っているが、がん転移はがん治療にとって最も深刻な現象の 1 つで、がん細胞がもともとの腫瘍から離脱した後、血管やリンパ管をつたって体の他の部位に移動し、そこで新たな腫瘍を形成することである。がん転移は非常に深刻な問題であるために盛んに研究が行われ、これまでに転移に関与する様々な因子・遺伝子が同定され、その治療標的候補としてあげられた。しかしながら決定的な因子はまだ得られていないのが現状で、また、がん転移は腫瘍からの離脱、移動、新たな部位での生着と言った様々なステップが複合して初めて成立する複雑な現象であり、その分子メカニズムにはまだ明らかにすべき点が残されている。この様な背景で、同君はがん転移が成立する際の必須なステップの 1 つである細胞運動（移動）や、がん細胞が周囲の正常組織へと侵入することであり悪性腫瘍の最も特徴的な現象の 1 つである浸潤などに着目し、がん転移研究で利用されるケモタキシスアッセイ、インベーションアッセイ、経尾静脈転移実験モデルといった実験法とリボザイムライブラリーを用いて遺伝子同定のための実験系を考案した。そしてそれら組み立てた実験系により細胞運動、浸潤またがん転移に関与する遺伝子として *ROCK1* 遺伝子、*Gem GTPase* 遺伝子、*Stim1* 遺伝子などの同定に成功を収めている。そればかりでなく、特に *ROCK1* 遺伝子については、悪性がん細胞でその発現を抑制することによって細胞運動や浸潤を阻害する一方でその増殖には影響を与えないという機能解析結果から、そのがん転移の治療標的因子としての有効性を検討し、その考察を行っている。この様に本論文は複雑ながん転移分子メカニズムに働く遺伝子を明らかにしたのみならず、がん転移抑制に向けた治療標的因子の同定につながる非常に重要な結果を示しているものである。

またこれらの成果は、何を研究対象とすべきか判断する力、その対象に適した実験系を注意深く組み立てて実行する能力と技術、また研究を展開させていく上で必要な情報収集能力、考察力、想像力を同君が有していることを端的に示している。また、口頭による試験では、構成や説明に工夫した非常に理解しやすい研究発表を行い、質疑においても明快に回答しさらに研究における問題点と今後の展望にまで言及するプレゼンテーションスキルを発揮した。この点についても高く評価することが出来ると考えられる。

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。