

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 ウィリアムズ 祐子

本研究は TSLC1 のファミリー遺伝子である TSL2 の生物学的性状を明らかにするために、上皮組織における細胞接着分子としての同定と前立腺がんにおける腫瘍抑制効果の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. TSL2 遺伝子は免疫グロブリンスーパーファミリー細胞接着分子(IgCAM をコードする。ウサギ抗 TSL2 ポリクローナル抗体 (BC2) を用いたウエスタンブロット解析において TSL2 は、分子量 55 キロダルトンの糖鎖修飾を受ける蛋白質であることが示された。TSL2 は脳に加え腎、膀胱、そして前立腺などの泌尿器系組織で強い発現が認められた。またこれらの組織における TSL2 の発現は、細胞と細胞の接着面に局在することが示された。
2. 極性上皮細胞において TSL2 はラテラル面に細胞内局在すること、TSL2 の強制発現により MDCK 細胞が IgCAM に特徴的な Ca^{2+}/Mg^{2+} に非依存的な細胞凝集能を示したこと、また免疫沈降法により TSL2 がホモフィリックな相互作用をすることが認められた。これらの結果は TSL2 がシスとトランス両方の相互作用を介して細胞間接着に関与していることを示唆するものである。
3. TSL2 遺伝子は染色体 19q13.2 に存在するが、この遺伝子領域は前立腺がんにおいてヘテロ接合性の消失(Loss of Heterozygosity, LOH)が多数報告されている。実際に、ヒト原発性前立腺がん由来 PPC-1 細胞を用いて TSL2 の発現を調べると、TSL2 蛋白質、TSL2mRNA とともに発現の欠損が認められた。また染色体 19q13.2 の TSL2 近傍で DNA 多型マイクロサテライトマーカーを用いて PPC-1 由来のゲノム DNA のアレルステータスを解析したところ、一方のアレルでこの領域が欠損していることが示唆された。
4. 免疫組織化学法により正常前立腺および前立腺がんにおける TSL2 の発現を

解析したところ、正常組織では腺上皮の細胞膜上に強い発現が認められたのに対し、原発性前立腺がん組織ではその発現を失っていた。さらに TSL2 を PPC-1 細胞に遺伝子導入させることにより、PPC-1 のヌードマウス皮下における腫瘍形成を有意に抑制した。

以上、本論文は TSLC1 遺伝子ファミリー TSL2 の細胞接着分子としての生物学的性状の同定をおこない、前立腺がんにおける腫瘍形成の抑制効果を *in vitro* で明らかにした。本研究は新しい IgCAM を同定し、細胞接着分子を介した腫瘍形成の抑制のメカニズム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ものと考えられる。