

## 審査の結果の要旨

瀧澤 慎

本研究は、ショウジョウバエで発見された癌抑制蛋白であり、子宮頸癌の発生の原因として知られておる High-risk HPVE6 癌蛋白と結合および分解する蛋白として同定された Human Scribble (hScrib) を用いてその変異が家族性の大腸ポリポーシスの原因として知られており、また細胞周期調節に関与している癌抑制蛋白である Adenomatous polyposis coli (APC) との結合の細胞生物学的意義について検討された。そして子宮頸部病変での病変の進行による hScrib の発現の変化について検討し下記の結果を得た。

- 1、 hScrib は、1551 個のアミノ酸にて構成され、16 の leucine-rich repeats(LRRs) と 4 の PDZ-domain をもつ。この蛋白の N 末にある、LRRs は、シグナル伝達に関係する蛋白との結合に必要な domain と考えられている。中央の PDZ-domain は、C 末端に特定なアミノ酸配列を持つ蛋白との結合 domain であり、この配列をもった High-risk HPV E6 癌蛋白はこの domain に結合することが報告されている。今回の研究で hScrib は High-risk HPV E6 癌蛋白と同じ C 末端のアミノ酸配列を持つ蛋白である APC と複合体を形成し細胞周期調節や細胞極性に関与していることがわかった。
- 2、 子宮頸部病変である軽度異型上皮においては正常子宮頸部と比較して hScrib の発現は免疫染色、mRNA、蛋白レベルにおいて発現に変化はなかったが、高度異型上皮から浸潤癌においては hScrib の発現は免疫染色およびウェスタンブロット法で蛋白レベルにおいて著明に減弱することがわかった。この結果より hScrib の発現の低下は、子宮頸部病変において病変の進行度と相関する可能性が示唆された。

以上、本論文は癌抑制蛋白である hScrib の細胞生物学的意義および子宮頸部病変での発現の変化について明らかにした。本研究はこれまで知られていなかった hScrib を用いた新しい発癌のメカニズムについて検討され、将来的に分子レベ

ルの病理診断等や遺伝子導入技術を用いたhScribの局所導入によるG1/S期で細胞周期制御を介する癌の進行抑制等を含め、hScribは多くの可能性を秘めた蛋白であると考え、学位の授与に値するものと考えられる。