

審査の結果の要旨

氏名 呉 寿栄

RNA干渉 (RNA interference, RNAi) は、二本鎖 RNA による転写後の遺伝子発現抑制現象であり、標的遺伝子を特異的かつ効率にノックダウンできることから、遺伝子機能の解析手段として使われるだけでなく、疾患の治療法としても大きな注目を集めている。本論文では、上記の RNAi に関して、細胞内シグナル伝達経路の解析への応用と血管新生療法への展開という二つの新規課題に取り組んだ。さらに、転写因子である Yin Yang 1 (YY1) と血管新生のキーファクターである Hypoxia Inducible Factor-1 α (HIF-1 α) の関連性に着目し、YY1 が血管新生に関わる可能性及びそのメカニズムについて検討した。本論文は全 5 章より構成されている。

第一章では、序論として RNAi の歴史、メカニズム、RNAi を利用した医薬品開発の現状を概説し、本研究の背景及び目的を述べている。

第二章では、siRNA 発現ベクターを用いて転写因子である Yin Yang 1 (YY1) と p73 の関連性を解析している。p73 は、高度に保存されている p53 ファミリーに属する転写因子で、p53 と同様、癌抑制活性を持っていると予測されており、幾つかの p53 に対する応答性を持つ遺伝子を活性化することが知られている。最近、p73 は細胞周期の停止やアポトーシスを誘導することも報告されている。このような類似点が幾つかあるものの、p73 は、p53 と特に DNA 損傷のシグナルで異なっていることが報告された。p73 の機能及び上流遺伝子の制御には未知な部分が多いため、本論文では、siRNA による遺伝子ノックダウンを利用して、p73 の上流因子として、新たに Yin Yang 1 (YY1) を同定し、また、p73 を調節する因子として知られている E2F1 との関係について解析した結果について報告している。本研究によって、転写因子 YY1 と E2F1 が相互作用し、相乗的に、DNA 損傷で誘導される p73 パスウェイに関与していることが初めて示された。本結果は、YY1 が p53 非依存性的なパスウェイの役割を担っている可能性を示唆すると同時に、p73 の上流制御の解明と神経分化などのパスウェイの解析にもつながるとものと考えられる。

第三章では、RNAi の血管新生療法への応用に関して、その基本概念を実験的に明らかにしている。血管新生療法は、虚血性疾患に対する治療法として重要である。VEGF や FGF2 など血管新生因子を単独で利用した場合、十分な治療効果が得られないことが臨床的に明らかにされつつあり、現在は複数の血管新生因子の組み合わせた治療法が検討されるよう

になってきている。そこで本論文では、血管新生因子の遺伝子群の転写因子である HIF-1 α に注目し、その分解を促進する PHD2 を、RNAi を用いてノックダウンすることで、HIF-1 α が安定化させ、血管新生因子群が発現し、in vivo で血管新生が誘導されることを初めて明らかにした。本システムは RNAi を利用した新しい血管新生療法として臨床応用が期待される。

第四章では、転写因子 YY1 と血管新生のキーファクターである HIF-1 α の関連性について述べている。YY1 は、活性因子としても抑制因子としても作用し、どちらとして作用するかは細胞種類やその細胞内環境に大きく依存する。本論文では、癌抑制因子 p53 が正常の細胞と p53 欠損細胞で、YY1 が HIF-1 α の転写を正と負のパスウェイで調節する可能性について示した。また、その制御は、p53 を介した HIF-1 α の分解を阻害し、HIF-1 α を正に制御する系と、HIF-1 α の機能を直接に低下させる負の制御系を介する可能性についても示唆している。すなわち、YY1 は、HIF-1 α を介して血管新生などの生命現象に関与している可能性が考えられる。

第五章では、第二章から第四章までの研究を総括し、本論文の成果を含めて今後の展望について論じている。

以上のように、本論文では、RNAi の新しい応用として遺伝子機能解析と血管新生療法への展開について記述されていた。本論文は、RNAi を利用した生命現象の解明と医薬品開発につながるものであり、極めて秀逸である。

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。