

審査の結果の要旨

氏名 入山 高行

本論文において私は、ストレス応答性 MAP3K レベルからの腫瘍形成の制御という新たな機構の存在を検討するべく、ASK1 欠損マウスおよび新たに作製した ASK2 欠損マウスを用いた腫瘍形成実験を行い、その結果を元に ASK ファミリーキナーゼによる腫瘍形成過程の制御機構を明らかとした。以下に得られた結果を要約する。

- ・多段階腫瘍形成過程において、上皮細胞（2 段階皮膚腫瘍形成モデルにおけるケラチノサイト）における ASK2 は、ASK1 と協調的に機能し、イニシエーション時に発生する活性酸素種 (ROS) 依存的に活性化されてアポトーシスを誘導することで腫瘍形成を抑制的に制御している。

- ・ASK1 は、イニシエーション時においては ASK2 と協調して上皮細胞にアポトーシスを誘導することで腫瘍形成の抑制に寄与するが、プロモーション時においては、細胞増殖性のサイトカインの産生を介して炎症反応を誘導することで腫瘍形成を促進する。

- ・イニシエーション、プロモーション両過程において発生する ROS が、腫瘍形成過程における ASK1 および ASK2 の機能制御に重要な役割を果たしている。

- ・ASK2 は、様々な消化器系臓器由来の癌細胞および癌組織（食道扁平上皮癌）において発現が低下しており、新規の癌抑制遺伝子である可能性が示唆された。

以上、本論文において得られた知見は、腫瘍形成過程でのアポトーシスと炎症反応の制御の重要性、ひいてはストレスシグナル伝達系としての MAPK 経路の重要性を認識さ

せるだけでなく、ストレス応答性 MAP3K レベルからの腫瘍形成制御という全く新しい機構の存在を示すものである。本研究を礎とした、腫瘍形成過程におけるストレスシグナル伝達機構のさらなる解明は、癌の予防、治療といった可能性につながるものであり、本研究は学位の授与に値するものと考えられる。