

論文審査の結果の要旨

氏名 谷上 賢瑞

本論文では、ヒト大腸がんにおける異常な遺伝子発現の分子機構の解明及びその生理的意義の解明を進め、大腸がんにおいて EHF 及びそのターゲット遺伝子である RUVBL1 がヒストン H2B モノユビキチン化を制御することにより、p53 依存的なアポトーシスを回避していることを見出した。

1990 年代後半に登場したマイクロアレイ技術により、細胞のがん化の過程で遺伝子発現プロファイルに劇的な変化が生じることが明らかとされている。しかし、このような遺伝子発現プロファイルの異常が生じる分子機構やその生理的意義については十分に明らかになっていない。

本論文では、ヒト大腸がんにおける異常な遺伝子発現の分子機構の解明及びその生理的意義の解明を目的としている。まず、大腸がん細胞で高発現している遺伝子群のプロモーター領域に高頻度に存在する転写因子結合モチーフを検索し、一群の遺伝子の発現異常に ETS ファミリーが関与していることを示す結果を得た。さらに、大腸がん細胞は、ETS ファミリーの一員である EHF を高発現することにより、p53 依存性アポトーシスを回避していることを明らかにした。

次に、EHF のアポトーシス抑制に重要なターゲット遺伝子を調べたところ、クロマチンリモデリング複合体の構成因子で、大腸がん細胞で発現亢進していることが知られている RUVBL1 が、EHF によって転写活性化されていることが明らかとなった。さらに、*RUVBL1* の転写開始点より -342bp、-352bp に存在する ETS binding site に EHF が直接結合し、*RUVBL1* の転写活性化を引き起こしていることが明らかとなった。

RUVBL1 の発現を抑制すると、p53 野生型大腸がん細胞では p53 およびそのターゲット遺伝子 PUMA、BAX などの発現が亢進し、アポトーシスが起ることを見出した。さらに、p53 の発現抑制によってこのアポトーシスは抑制されることが明らかとなった。一方、p53 変異型大腸がん細胞では、*RUVBL1* の発現を抑制してもターゲット遺伝子の発現変動およびアポトーシスは引き起こされなかった。したがって、*RUVBL1* は p53 の発現を抑制することにより、p53 を介した大腸がん細胞のアポトーシスを抑制していると考えられる。また *RUVBL1* は、*p53* の転写開始点付近に存在し、ヒストン H2B モノユビキチン化修飾酵素である RNF20 の *p53* 転写開始点への結合を阻害していることが明らかとなった。さらに、この結合阻害によって *RUVBL1* は *p53* の翻訳領域におけるヒストン H2B モノユビキチン化を抑制し、結果 p53 の発現を抑制していることが明らかとなった。

最後に、EHFによるアポトーシス回避の機構にはターゲット遺伝子 RUVBL1 の発現亢進が部分的に関与していることが明らかとなった。

本論文では、大腸癌発生時における遺伝子発現プロファイルの異常を引き起こす転写因子である EHF を同定し、EHF が直接のターゲット遺伝子である RUVBL1 及びその下流に位置する p53 の機能を制御することによって、apoptosis を抑制していることを明らかにした。また RUVBL1 が、RNF20 によるヒストン H2B モノユビキチン化を介して p53 の転写制御を行っていることを明らかにし、クロマチンリモデリング因子による新しい転写制御機構の解明に繋がるものと考えられる。また、本論文で用いたスクリーニング手法により、遺伝子発現プロファイル及び転写制御モチーフから新規の癌発生経路の同定が可能であることが示され、極めて重要な研究である。なお、本論文は秋山徹との共同研究であるが、いずれも論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

従って、博士(理学)の学位を授与できると認める。