

審査の結果の要旨

氏名 バーサンジャブ ウランビレグ

造血細胞を除くほとんどすべての細胞は、細胞外マトリックタンパクを足場にして増える。足場をなくすると、細胞は G<sub>1</sub> 期に停止し、死に至る。しかしながら、癌化した細胞では、足場がない状態で増殖できるようになり、この機能の獲得が癌細胞の造腫瘍能、転移・浸潤能の根底にあると考えられている。

本研究は、発がんの根底機構を明らかにする目的で細胞周期制御因子およびその関連因子の操作のみによって足場非依存性にラット胎性線維芽細胞の増殖を誘導できる方策の作出とその誘導機構の解明を試みたもので、下記の結果を得ている。

- 1、 CDK 阻害因子に耐性を示す Cdk6 とサイクリン D3 複合体並びに複製開始点での Pre-RC の形成に必須な因子で、不活化された Cdk2 を活性化する能力を持つ Cdc6 の高発現と mTOR 経路の活性化によって、軟寒天培地中でヒト癌細胞株の HeLa 細胞と遜色ない速さでラット胎性線維芽細胞を増殖させることに成功した。その誘導機構の以下のとおりである。
- 2、 高発現された Cdk6-サイクリン D3 複合体は、増殖抑制下にも係わらず Rb をリン酸化し E2F 転写因子を活性化して、Cdc6, サイクリン A, Emi1 遺伝子の転写を上げた。転写誘導された Emi1 は Cdc6 およびサイクリン A を分解する APC/CCdh1 ユビキチンリガーゼを抑制する因子で、Cdc6 およびサイクリン A を安定化することが示された。
- 3、 一方、高発現された Cdk6-サイクリン D3 複合体は、足場が無い状態でも Rock1/2 を活性化すると共に、Pim1 (マウスモロニーウイルスのゲノム挿入によって活性化され白血病を引き起こすオンコジーンの一つ) の発現を上げることが判明した。

- 4、 活性化された Rock1/2 は、発現が上昇した Pim1 と同様に、もう一つの Cdk 阻害タンパクである p27<sup>Kip1</sup> の C 末端のスレオニン基をリン酸化することを見出した。
- 5、 Cdk2 に結合し不活化した p27<sup>Kip1</sup> の C 末端がリン酸化されると、強制発現された Cdc6 が p27 を剥がし Cdk2 を活性化することが判明した。なお、ATPase 活性を欠損した Cdc6 は、この活性を消失していた。
- 6、 活性化型 Rheb を高発現させることによって mTORC1 経路が十分に活性化し、mRNA の翻訳を高めて増殖に必要なタンパクが十分に作られ、増殖の維持を支えた。

以上、本論文は、細胞周期制御因子およびその関連因子の操作のみによって足場非依存性にラット胎性線維芽細胞の増殖を誘導できる方策を見出し、その誘導機構の概要を解明した。発がんの根底機構を解明するうえで、非常に大きな貢献をなす成果であり、学位の授与に値するものと考えられる。