

論文審査の結果の要旨

氏名 Lianhua Piao, 朴 蓮 花

本論文は1章からなり、膵臓がん新規治療的分子である C12orf48 の同定とその機能解析について述べられている。膵がんは最も予後の悪い難治性がんの代表格であり、その5年生存率は5%にも満たない。この極めて治療抵抗性である膵がんに対する新規の分子標的を探索する目的で、マイクロアレイによる膵がん細胞の遺伝子発現解析を行っており、このゲノムワイドでの遺伝子発現情報を基に、今回、機能が全く不明である C12orf48 遺伝子が膵がん細胞特異的に高発現していることを見出した。ノーザンブロット解析では、C12orf48 の発現はヒトの正常臓器においては、精巣以外には見られなかったことから、C12orf48 遺伝子はがんー精巣抗原をコードしているもの考えられる。これらの癌特異的な発現パターンは、自前で作成したポリクローナル抗体を用いた臨床サンプルの免疫組織染色解析でも証明している。

機能の点においては、siRNA で C12orf48 の発現を抑制すると、複数の膵がん細胞株の増殖が抑制され、C12orf48 は膵がん細胞の増殖や生存の維持にとって、重要な役割を果たしていることが示唆される。免疫沈降法および質量分析解析により、C12orf48 蛋白が DNA 修復機構の要である PARP-1 蛋白と直接結合することを見出し、免疫沈降法によりそれを証明した。最も興味深い点は、C12orf48 蛋白はポリ ADP-リボースポリメラーゼ-1 (PARP-1) と直接結合することにより、その酵素活性を正に制御していることであり、*in vitro* および *in vivo* の実験にて、この事項を明確に証明している。PARP-1 は、現在乳がんなどの分子表標的として幾つかの阻害剤が開発され非常に注目を集めており、C12orf48 は PARP-1 の酵素機能を活性化させる分子であることを初めて発見しており、大変興味深い。PARP-1 は、様々な核蛋白質にポリ ADP リボースを付加することにより、DNA 損傷の感知および DNA 修復の制御を様々な過程において担っている。C12orf48 は PARP-1 活性を正に制御していることから、C12orf48 の発現抑制を行った状態で、抗がん剤や紫外線などによって様々な DNA 損傷を与えた場合、膵がん細胞株の生存率がさらに低下した。以上のことから、膵がん細胞特異的に発現している C12orf48 は、PARP-1 の活性を正に制御することによって、癌細胞を DNA ダメージから保護していることを示唆するものであり、膵がんの化学療法抵抗性の機序の1つを担うものと考えられる。また、C12orf48 の機能または PARP-1 との相互作用を抑制することによって、膵がんの化学療法の感受性が増強することが期待され、PARP-1 同様、癌の分子標的として有望であると考えられる。

なお本論文は、中川英刀、植田幸嗣、Suyoun Chung、柏谷琴映、江口英利、大東弘明、石川治、醍醐弥太郎、松田浩一、中村祐輔との共同研究であるが、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。

したがって、博士（生命科学）の学を授与できると認める。