

〔別紙2〕

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 田 埜 慶 子

生物は進化の過程で、ゲノムサイズを増すとともに、非コード領域（タンパク質のアミノ酸一次配列情報をコードしない DNA 配列）を獲得してきた。ヒトでは 98%が非コード領域と考えられている。近年、この非コード領域から、多種多様な noncoding RNA が転写されていることが判明した。発生や分化の過程で noncoding RNA の発現がダイナミックに変動することから、noncoding RNA の機能を理解することが高等真核生物の複雑な高次生命現象を理解する鍵になると考えられるようになってきている。さらに、高次生命現象に関与する noncoding RNA の機能の理解は疾患に理解にもつながると期待されている。実際、疾患において発現が上昇する long noncoding RNA が次々と見出されてきている。

このような背景のもと、申請者である田埜慶子は、高転移性の肺がん細胞で高発現するノンコーディング RNA である MALAT-1(Metastasis associated lung adenocarcinoma transcript-1)に着目し、ノンコーディング RNA の生理機能解明に取り組んだ。すなわち、MALAT-1 ががんの転移性促進と関係した生理機能を有するのか、MALAT-1 の生理機能発現の分子基盤は何か、という問題に申請者は取り組んだ。

まず、申請者は、MALAT-1 が高転移性の肺がん細胞で高発現する点に着目した。がんの高転移性を規定する細胞表現形として、足場非依存性増殖、アポトーシス耐性、細胞運動性亢進、プロテアーゼ分泌能変化、などがあげられる。そこで、MALAT-1 がこれらの細胞表現形に影響する因子であるかについて、ノックダウン細胞を用いて系統的に解析した結果、MALAT-1 が細胞運動性を促進する機能を有することを初めて明らかにした。

次に、MALAT-1 が遺伝子発現制御の場として機能する核スペckルという核内構造体に局在することに着目して、MALAT-1 が遺伝子発現制御に関与するかを解析した。MALAT-1 ノックダウン依存的に発現量が変動する遺伝子をマイクロアレイを用いて網羅的検索した結果、MALAT-1 が複数の細胞運動促進遺伝子の発現を制御する機能を有することを明らかにした。

さらに、pre-mRNA 量測定と mRNA 半減期測定を組み合わせ、MALAT-1 が転写レベルと転写後レベルのいずれの段階で遺伝子発現制御に関与しているかを調べた。その結果、MALAT-1 が転写と転写後の 2 種類の作用様式で標的遺伝子の発現を制御することを示す結果を得た。

田埜慶子は、これらの研究を通じて、MALAT-1 が細胞運動促進遺伝子の発現制御を介して細胞運動を促進する機能を有するという考えを世界に先駆けて提唱した。これら一連の発見は、がん転移において noncoding RNA が関与する様式として新しいモデルを提供する研究である。さらに、noncoding RNA の研究が疾患の分子機構を理解するために極めて有効であることを示している。以上の研究内容は、ノンコーディング RNA という新たな機能性生体分子群を解析することを通じて生命現象の解明のみならず疾患の分子基盤をあきらかにできることを示しており、生物系薬学上、重要なコンセプトを提供するものである。したがって、申請者である田埜慶子は博士（薬学）の学位授与に値する内容と判定した。

また、審査面談を通じた口頭試問でも該当研究分野に対する十分な知識と理解を有していると判断された。