

岩谷 和法 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

RUNX3 の腫瘍増殖抑制に対するサイクリン D1 の阻害作用

(Cyclin D1 blocks RUNX3-dependent inhibition of cancer cell proliferation)

転写制御因子 RUNX3(runt-related transcription factor 3)は癌抑制遺伝子としての機能を持ち、胃癌、大腸癌、肺腺癌などでは転写調節領域のメチル化によって発現が抑制されており、腫瘍増殖との関連が注目されている。他方、サイクリン D1 は癌化と関連の深い細胞周期制御因子であり、肺癌を含めた多くの癌で過剰発現が認められている。申請者は、RUNX3 が細胞増殖に及ぼす分子機構の解明と、この過程に対するサイクリン D1 の影響を明らかにするため、以下の検討を行った。

RUNX3 を発現していない肺腺癌細胞株 Calu6 に RUNX3 を過剰発現させると、発現量に比例して細胞増殖が抑制され、細胞周期の解析から G1 期の細胞が増加していることがわかった。細胞周期制御蛋白の解析によって、RUNX3 はサイクリン依存性キナーゼ (cdk) インヒビター-p21 の転写を促進し、p21 の発現を増強させることで、G1 期での細胞周期の停止を誘導することがわかった。次に、サイクリン D1 の作用を検討するため、RUNX3 に加えサイクリン D1 を過剰発現させると、RUNX3 による p21 の発現誘導が阻害され、細胞増殖抑制効果が解除された。この過程に Cdk4/6 のキナーゼ活性は関与せず、サイクリン D1 による RUNX3 の DNA 結合能の阻害も認められなかった。一方、免疫共沈降解析ならびに p21 プロモーターを用いたレポーターアッセイによって、サイクリン D1 は RUNX3 と複合体を形成すること、さらに複合体形成によってヒストンアセチル化酵素である p300 による RUNX3 のアセチル化を阻害することがわかった。以上の解析から、RUNX3 は p300 との相互作用によって p21 の発現を亢進することで肺癌細胞の増殖を抑制し、サイクリン D1 は RUNX3 と複合体を形成することで RUNX3-p300 による協調的な転写活性化を阻害し、RUNX3 による p21 の発現を抑制し、細胞増殖抑制作用を減弱させるものと結論した。

審査では、使用した肺癌細胞株における TGF- β シグナル伝達系の状態や p53 および Rb 蛋白の発現の程度、変異型サイクリン D1 の分子構造の特徴、サイクリン D1 が結合する RUNX3 のドメイン、サイクリン D1 が RUNX3-p300 複合体の転写活性を阻害する詳細なメカニズム、サイクリン D1 が RUNX3 の機能を阻害することの生物学的重要性、p53 に比較して RUNX3 による癌抑制作用の重要性、癌でサイクリン D1 の発現が上昇するメカニズム、サイクリン D1 との結合における RUNX3 と cdk4/6 のアフィニティの違い、ヒト肺癌症例における RUNX3 とサイクリン D1 の発現レベルの相関等について多くの質問がなされたが、申請者からは適切な回答がなされた。

本研究は、肺癌細胞株における RUNX3 を介した細胞増殖抑制機構を明らかにするとともに、この分子機構に対するサイクリン D1 の作用を明らかにした点で、優れた研究であると評価した。

審査委員長 細胞病理学担当教授

岩谷 和法

審査結果

学位申請者名：岩谷 和法

専攻分野：呼吸器外科学

学位論文題名：

RUNX3の腫瘍増殖抑制に対するサイクリンD1の阻害作用
(Cyclin D1 blocks RUNX3-dependent inhibition of cancer cell proliferation)

指導： 野守 裕明 前教授
鈴木 実 教授
伊藤 隆明 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成23年 1月 4日

審査委員長 細胞病理学担当教授

竹居元裕

審査委員 細胞医学担当教授

中尾忠善

審査委員 分子遺伝学担当教授

尾池雄一

審査委員 分子病理学担当教授

山本哲郎