

氏 名 丁 秀鎮
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第317号
学位授与年月日 平成21年12月2日
審査委員 主査 教授 中村 守彦
副査 教授 土屋 美加子
副査 教授 足立 経一

論文審査の結果の要旨

固形癌、血液腫瘍において染色体数が正常細胞とは異なる変化である異数性(aneuploidy)を高率に認めることが知られている。異数性が、がんの発生に関わっているのか、がんの結果としての現象なのかは未だ明確ではないが、前がん病変においても認めることより、がんの発生に関わっている可能性が強いと考えられている。申請者らはこの発生のメカニズムを解明するため、がんウイルスであるSV40のlarge T antigen(TAg)を用いて研究を遂行した。TAgによる形質転換の過程で異数性が発生することは以前からよく知られており、これに関わる新規結合タンパク質を同定するため yeast two hybrid assayを行い transforming coiled-coil protein 2(TACC2)を同定した。Human TACC familyは、がんとの関連が示唆されているが詳細は不明であり、human以外の種においては微小管の安定化に関わっていると考えられている。申請者らはまず *In vitro*, *in vivo*での結合を pull-down assay, 免疫沈降、免疫染色にて確認した。次にTACC2の機能解析を行うため siRNAを用いたノックダウン assayを行ったところ異数性細胞の増加を認め、更なる解析からTACC2は微小管安定化に働いており、その機能阻害において分裂期微小管が不安定になる紡錘体形成不全を引き起こすことにより染色体分離異常が生じて異数性となることが判明した。既知のタンパク質と結合せずTACC2のみに結合するTAg deletion mutant、TAg発現細胞への外因性TACC2導入による実験から、TAgはTACC2の機能阻害により積極的に染色体分裂異常を引き起こして増殖に有利な形質を獲得し、それが形質転換につながると考えた。本研究によって異数性発生の一つメカニズムを明らかにした意義は大きいと評価でき、得られた知見は発がんのメカニズムの解明に寄与すると期待され、学位授与に値すると判断した。