

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	宮 脇 慎 吾
論文審査担当者	主 査	生理学	岡 野 栄 之	
	分子生物学	塩 見 春 彦	先端医科学	佐 谷 秀 行
	微生物学・免疫学	小 安 重 夫		
学力確認担当者：			審査委員長：塩見 春彦	
			試問日：平成27年	2月17日
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Molecular cloning and characterization of the INK4a and ARF genes in naked mole-rat (ハダカデバネズミINK4aおよびARF遺伝子のクローニングと機能解析)				
<p>ハダカデバネズミ (naked mole-rat, NMR) は、マウスと同等の大きさながら、非常に長寿の動物 (平均生存期間31年) であり、未だ腫瘍形成が確認されていない癌化耐性齧歯類である。本研究では、NMRの長寿・癌化耐性機構を解明するにあたり、癌抑制遺伝子であるINK4aとARFに着目し、NMR INK4aとARF遺伝子のクローニングを行い、その配列情報を明らかとした。また、皮膚線維芽細胞を用いた実験系での解析の結果、NMR INK4aとARFの細胞老化ストレス時の発現上昇、細胞周期を停止させる機能については、マウスやヒトと同様に保存されていることを明らかとした。一方で、NIH3T3細胞における過剰発現の結果、NMR ARFは、マウスARFに比べて細胞死を誘導する活性が低いことを示した。</p> <p>審査では、NMR線維芽細胞とマウス線維芽細胞にNMR INK4aとARFを遺伝子導入した場合に表現型の違いは認められるかとの質問がされた。NMR線維芽細胞はNMR INK4aおよびARFを発現させた場合、その細胞周期を停止した後に、細胞数が減少するという特徴を有する。この現象はマウスNIH3T3細胞では認められず、NMR線維芽細胞には細胞老化ストレスに対して、細胞死を誘導するNMR特有の性質がある可能性がある。実際に、INK4aを高発現する老化細胞を積極的に排除する機構を持たせたマウスは、その寿命が延長することが示されており、NMRには、それと類似した機能が生来備わっているのではないかと回答された。</p> <p>次に、ARFによる癌抑制遺伝子p53の制御にマウスARFとNMR ARFによる違いが認められるかとの質問がされた。NMR ARFの配列は核小体への移行シグナルが存在せず、その細胞内局在がマウスやヒトとは異なる可能性がある。ARFの細胞内局在はp53の安定化に関与することが知られており、核小体に非局在型のARFはp53を安定化する能力が高いとされている。よって、NMRのARFはp53を安定化する能力が他種のARFより高い可能性が考えられる。しかしながら、タンパクレベルでのp53の安定化を比較するためには、NMRのp53タンパク質に交差する抗体を使用することが必須である。今後、NMR p53を標的とした抗体作成を含めて、検証していきたいと考えていると回答された。</p> <p>最後に、INK4aとARFの遺伝子配列の進化に関して質問がなされた。過去の報告において、INK4aとARFは同一の遺伝子座に存在し、INK4aの配列は種間での多様性がその他の遺伝子と同等であるのに比較して、ARFの遺伝子配列は多様性が大きいことが示されている。NMRのARFは比較した動物種のなかで最も短いアミノ酸配列を有しており、進化的に最も祖先型もしくは進化型になっていると考えられる。これらの知見は老化と癌の共進化という観点からも非常に興味深く、この遺伝子進化の特異性が本研究においてINK4aとARFに着目した理由のひとつであると回答された。</p> <p>以上より、本研究では今後さらに検討すべき課題を残しているものの、NMRのINK4a ARF遺伝子の分子生物学的解析基盤を確立した点において、非常に有意義な研究であると評価された。今後、INK4aおよびARFの種特異的な配列変化による詳細な機能差、個体の癌化耐性・老化耐性への寄与についての解明が期待される。</p>				