

田浦 学 論文審査の要旨

論文題目 自然免疫制御機構におけるガン抑制遺伝子 p53 の機能解明とそのガン治療への応用

～転写因子 MEF と病原微生物認識受容体 PRR の発現制御に関して～

ガン抑制遺伝子 p53 に関する研究が、ガンだけでなく、老化・加齢、代謝、免疫系など、多くの生命現象における p53 の新たな機能解明へと変遷してきている現状に対して、本研究は、自然免疫制御機構における p53 の機能的役割を解明することを企図したものであり、以下の知見を得た。

1) 自然免疫系を制御する転写因子である MEF の発現制御に対する p53 の影響を検討した結果、p53 欠損ヒト細胞において、MEF の発現が有意に増加すること、一方、p53 過剰発現と内因性 p53 活性化により低下すること、さらに、p53 は、MEF の転写活性化因子として新たに同定した転写因子 E2F1 を抑制し、MEF の発現を間接的に抑制することを明らかにした。

2) ウイルスなどの病原微生物の感染認識を担い、感染細胞のアポトーシス誘導に大きく寄与する病原微生物認識受容体 (PRR) の発現および機能制御に対する p53 の影響を検討した結果、p53 欠損ヒト細胞においては、ウイルス構成成分である 2 本鎖 RNA を認識する受容体 Toll-like receptor 3 (TLR3) の発現量および下流シグナルが顕著に抑制されること、p53 は TLR3 プロモーター上の特異的 p53 応答配列に直接結合し、転写活性化を介して TLR3 遺伝子発現を誘導すること、さらに p53 は、TLR3 発現制御を介して、抗ウイルス免疫を担うインターフェロン- β の発現を正に制御することを明らかにし、この現象は、p53 ノックアウトマウスにおいても確認した。

3) p53 による TLR3 発現制御機構を応用した新規ガン治療法の開発を目的に種々検討した結果、TLR3 発現上昇作用を基盤とした 3 剤併用療法 (5-FU、IFN- α 、poly (I:C)) が、ガン化学療法に対する耐性原因の 1 つとされる p53 変異の有無に関わらず、高い抗ガン活性とガン細胞選択性を有することを明らかにした。

以上、本研究は、p53 を標的にした自然免疫制御剤の開発およびガン治療法の開発に貢献できる重要な知見であり、博士の学位論文として十分値するものと判定した。




審査委員 遺伝子機能応用学分野 教授 甲斐 広文

審査委員 生殖発生分野 教授 山田 源

審査委員 薬学生化学分野 教授 杉本 幸彦



試験結果の要旨

報告番号	甲 第 号	氏 名	田浦 学
試験担当者	<p>職 名 氏 名</p> <p>教 授 甲斐 広文 </p> <p>教 授 山田 源 </p> <p>教 授 杉本 幸彦 </p>		
<p>(成 績)</p> <p style="text-align: center;">合 格 ・ 不 合 格</p>			
<p>(試験の結果の報告)</p> <p>試験担当者全員は、田浦 学 に対し、学位論文の内容及びその関連する分野について、種々諮問を行った結果、上記成績のとおり判定した。</p>			