

氏名	小野 亮子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3787 号
学位授与の日付	平成21年3月25日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	M-RIP, a novel target of JNK signaling and a requirement for human cancer cell invasion (M-RIP, JNKシグナルの新しい標的であり, ヒト癌細胞の浸潤に必要な遺伝子)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 二宮 善文 准教授 阪口 政清

#### 学位論文内容の要旨

c-Jun N-terminal kinase (JNK) カスケードは癌細胞の浸潤や転移に関係している。しかしながら、JNK シグナルの下流経路についてはほとんど知られていない。この研究では、RNA 干渉法 (siRNA) を用いて JNK1 の発現を抑制し、EGF で刺激した HeLa 細胞と抑制していない細胞の遺伝子発現をマイクロアレイで比較した。これにより、JNK1 の下流遺伝子として myosin phosphatase-Rho interacting protein (M-RIP) を同定した。RNA 干渉により JNK1 を抑制すると EGF の刺激で引き起こされる M-RIP mRNA の発現が強く抑制され、また HeLa 細胞の浸潤能も抑制された。さらに M-RIP siRNA で処理した細胞でも浸潤能の低下を認めた。JNK1 は、M-RIP の発現を介して癌細胞の浸潤能を制御している事を明らかにした。

#### 論文審査結果の要旨

c-Jun N-terminal kinase (JNK) カスケードは癌細胞の浸潤や転移に重要な役割を果たしている。しかしながら、JNK シグナルの下流経路については殆ど知られていない。本研究は培養癌細胞への RNA 干渉と遺伝子発現マイクロアレイを用いて、JNK1 遺伝子の下流で作用する遺伝子を同定しようとしたものである。最初に、本研究者らは、HeLa 細胞において、JNK1 遺伝子の下流で作用する FAK 遺伝子の siRNA を用いて FAK 遺伝子の発現を抑制すると、細胞の遊走能や浸潤能が抑制されることを確認した。次に、JNK1 遺伝子の siRNA を用いて JNK1 の発現を抑制した場合と抑制しなかった場合とで、EGF 刺激によって発現量に差のある遺伝子を4種同定した。それらのうちこれまで知られていなかった新規な標的遺伝子候補は myosin phosphatase-Rho interacting protein (M-RIP)であった。実際に、siRNA で JNK1 の発現を抑制した場合に M-RIP 遺伝子の発現が減少し、同時に細胞の浸潤能も抑制された。さらに、M-RIP 遺伝子の発現を siRNA で抑制した場合も浸潤能の低下が見られた。これらを総合的に判断して、本研究者らは JNK1 が M-RIP の発現を介して癌細胞の浸潤能を制御していることを明らかにした。

以上のように、本研究は癌細胞の運動、浸潤能の制御における JNK 遺伝子群の役割とその下流の因子を解明したもので、重要な新知見を得たと評価できる。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。