

(様式 4)

別紙 2

論文審査の結果の要旨

学位申請者 丹下 梨穂

本論文は、「細胞の癌化を制御する糖転移酵素遺伝子の転写制御メカニズムに関する研究」と題し、神経芽腫の悪性形質や予後不良に関わる $\beta 4$ -ガラクトース転移酵素 ($\beta 4$ GalT) 3 遺伝子の転写制御メカニズムに関する研究をまとめたものである。

序章では、現在の死因第 1 位である癌と人類との戦いについて歴史的経緯を含めて説明している。さらに、第 3 の生命鎖である糖鎖の癌の悪性形質への関わり、神経芽腫の病態と $\beta 4$ GalT3 が合成する糖鎖との関連、癌と細胞内シグナル伝達の関係及び先端技術である細胞を用いたバイオ医薬品の探索について概説し、本研究の目的と意義を述べている。

第 1 章では、SH-SY5Y ヒト神経芽細胞腫を用いて、転写制御研究を進める上での基礎的な情報である $\beta 4$ GalT3 遺伝子の転写開始点を決定した。

第 2 章では、 $\beta 4$ GalT3 遺伝子の転写機構を解析し、SH-SY5Y 細胞においてプロモーター領域を特定した。さらに、この領域に結合する転写因子を解析し、SH-SY5Y 細胞では転写因子 Sp3 がプロモーター領域に結合することを明らかにした。

第 3 章では、Sp3 の $\beta 4$ GalT3 遺伝子の転写活性への効果を解析し、SH-SY5Y 細胞において Sp3 は $\beta 4$ GalT3 遺伝子の転写を活性することを明らかにした。また、プロモーター領域に含まれる 2 ヶ所の Sp1/3 結合部位は、共に $\beta 4$ GalT3 遺伝子の転写に関わっていることを明らかにした。

第 4 章では、 $\beta 4$ GalT3 遺伝子の転写の活性化に細胞内シグナル伝達が重要な役割を果たしていることを明らかにした。さらに、Sp3 の代表的な翻訳後修飾であるリン酸化に着目し、Sp3 内の転写活性阻害ドメイン及び DNA 結合ドメインに存在するセリン残基のリン酸化が、 $\beta 4$ GalT3 遺伝子プロモーターの活性化に重要であることを明らかにした。

第 5 章では、得られた知見の細胞を用いた薬剤探索への応用を目指して、Sp3 の DNA への結合を阻害する化合物や細胞内シグナル伝達経路を阻害する化合物を用いて、 $\beta 4$ GalT3 遺伝子のプロモーター領域を繋いだレポータープラスミドは化合物に対する応答性があることを明らかにした。これにより、 $\beta 4$ GalT3 遺伝子の転写制御メカニズムに着目した神経芽腫の薬剤探索の有用性を示した。

本研究で得られた知見は、神経芽腫の悪性形質に関わる糖鎖の制御メカニズムを理解する上で重要であるだけでなく、未だ有効な治療薬がない神経芽腫に対する薬剤の探索や治療戦略につながるものである。よって、本論文は工学上及び工業上貢献するところが大きく、博士（工学）の学位論文として十分な価値を有するものと認める。

審査委員主査 佐藤 武史 印