

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 佐藤直紀

論文題目

Inhibition of SNW1 association with spliceosomal proteins promotes apoptosis in breast cancer cells

(SNW1 とスプライソソームの結合阻害が乳癌細胞にアポトーシスを誘導する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主査 委員

小寺泰弘 

名古屋大学教授

委員

後藤秀実 

名古屋大学教授

委員

大野欽司 

名古屋大学教授

指導教授

柳野正人 

論文審査の結果の要旨

本研究では、スプライソソーム構成タンパクであるSNW1の発現を乳癌細胞株においてノックダウンするとアポトーシスを誘導することを示した。また、SNW1が他のスプライソソーム構成タンパクであるEFTUD2およびSNRNP200とダイレクトに結合することを明らかにした。さらに、これらのタンパク間の結合領域を探索したところSNW1のSKIP領域が、EFTUD2のN末端およびSNRNP200の独立した2つのC末端領域にそれぞれ結合することがわかった。そこでSKIP領域およびEFTUD2のN末端領域を乳癌細胞株にトランスフェクションしたところ、アポトーシスが誘導された。これらの結果、SNW1およびその関連蛋白をターゲットとした癌治療が有効となる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回の研究ではトランスフェクション効率が良好な2種類の細胞株を用いて、SNW1をノックダウンするとアポトーシスをきたすことを示した。しかしSNW1の発現については他の5種類の乳癌細胞株でも検討されており、どの細胞株においても発現は同程度である。すなわちSNW1のノックダウンによるアポトーシスの誘導は、他の乳癌細胞株にも起きる可能性が高い。この洞察は、乳癌のどのサブタイプに対してもSNW1がターゲットとなりうる可能性を示唆している。
2. SNW1は細胞分裂の盛んな細胞にアポトーシスをきたすと考えられるので、このメカニズムを利用した治療では、癌細胞だけでなく粘膜上皮細胞や造血細胞など正常細胞の増殖も阻害する可能性が高い。そのため、今後はマウスを使った*in vivo*の実験を行い、実際にヒトへ投与した場合にどの程度の副作用が起きるのかを推測する必要がある。
3. SNW1は全ての細胞におけるスプライシングに関して重要な役割を担っていると考えられる。つまりSNW1のノックダウンにより誘導されたアポトーシスは正常細胞にも起こる可能性が高い。このメカニズムが癌治療のターゲットとなりうると結論するには、誘導されるアポトーシスが癌細胞に特異的に起こることを示さなければならない。そのため、正常細胞においてSNW1のノックダウンが与える影響を調べる等の追加実験が必要である。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	佐藤直紀
試験担当者	主査		小寺 弘	後藤 秀実
	指導教授		柳野 正人	

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 今回の実験で用いた2種類以外の細胞株に対して、SNW1のノックダウンが与える影響について
2. SNW1の阻害による治療によって出現すると考えられる副作用について
3. SNW1のノックダウンによるアポトーシスが癌細胞に特異的であることを今後証明するために、必要な実験について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腫瘍外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。