

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 中黒 匡人

論 文 題 目

The nucleolar protein PES1 is a marker of neuroblastoma outcome and is associated with neuroblastoma differentiation

(核小体タンパクである PES1 は神経芽腫の予後マーカーであり、神経芽腫の分化と関連している)

論文審査担当者

主 査


名古屋大学教授

委 員

高橋 雅 実 


名古屋大学教授

委 員

高川 剛 一 

名古屋大学教授

委 員

豊岡 伸 哉 

名古屋大学教授

指導教授

中川 栄 男 

論文審査の結果の要旨

神経芽腫は交感神経系の前駆細胞由来の悪性腫瘍で、小児の固形悪性腫瘍の中で最も頻度が高い。今回、神経発生とリボソーム合成の役割を担う PES1 の神経芽腫における機能を解析した。MYCN Tg マウスの腫瘍形成に伴い PES1 の発現が増す事、神経芽腫症例の予後不良群では高発現がみられ、高発現群は予後不良であることが示された。また神経芽腫細胞株で、PES1 をノックダウンしたところ、増殖が抑えられ、アポトーシスが誘導され、同時に神経芽腫の分化関連の遺伝子マーカーの上昇をも引き起こした。逆に神経芽腫細胞株やマウス由来の腫瘍細胞スフェアを分化誘導したところ、PES1 の発現は低下した。PES1 の局在は DNA 傷害を与えると、核小体から核実質内のびまん性の局在へと大きな変化がもたらされた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 文献上 PES1 はリボソーム合成、中でも pre-ribosomal RNA の splicing を担うとされている。さらに PES1 のノックダウンが DNA 傷害の蓄積につながる事が報告されており、PES1 は DNA 傷害から細胞を防御する機能を有する事が示唆されている。また本研究では PES1 が分化の阻害を行う方向に働くことが明らかになったが、その経路神経発達の分化との関係については今後の研究が必要である。
2. 核内分布の変化の意義は本研究のみでは明らかにできなかった。しかし、PES1 の BRCT ドメインを介した結合パートナーとして、別の核内小器官である paraspeckle に局在する SFPQ や NONO が候補に挙がっており、DNA 傷害に伴い分布の変化を伴うダイナミックな防御反応を担う事が予想される。
3. 今回の研究の結果 PES1 ノックダウンは、細胞周期への影響は伴わずにアポトーシスを誘導し、その結果増殖抑制をきたすことが明らかになった。アポトーシスが誘導される原因としては、上記の DNA 傷害の蓄積に加え、リボソーム合成の阻害によるストレスが考えられる。

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	中黒 匡人
試験担当者	主査	高橋雅彦	志村 鋼一	吉野 西 伸哉
	指導教授	中 羽 栄 弟		

(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. PES1の核小体における既知の役割、研究の結果予想される機能について
2. PES1のDNAダメージに伴う局在の変化の意義について
3. PES1ノックダウンによる増殖抑制のメカニズムについて

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、臓器病態診断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。