



Title	Regulation of myo-inositol biosynthesis by p53-ISYNA1 pathway( 内容・審査結果要旨 )
Author(s)	胡口, 智之
Citation	
Issue Date	2017-03-24
URL	<a href="http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/964">http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/964</a>
Rights	Fulltext: Published version is "Int J Oncol. 2016 Jun;48(6):2415-24. doi: 10.3892/ijo.2016.3456. Published by Spandidos Publications".
DOI	
Text Version	ETD

This document is downloaded at: 2024-07-17T23:21:13Z

## 論文内容要旨

しめい 氏名	こぐち ともゆき  胡口 智之
学位論文題名	Regulation of myo-inositol biosynthesis by p53-ISYNA1 pathway (新規 p53 下流遺伝子 ISYNA1 によるミオイノシトール合成制御)
<p>がん抑制遺伝子 p53 は、DNA ダメージや酸化ストレス、低酸素など様々な生体ストレスに反応し活性化する。活性化した p53 は転写因子として、アポトーシスの誘導や細胞周期の停止、老化といった機能を持つ下流遺伝子の発現を制御し、腫瘍抑制効果を示す。近年、p53 はエネルギー代謝や解糖系の制御、抗酸化作用、オートファジーといった細胞の恒常性維持も調整していることが報告されている。しかし、依然として p53 が制御している遺伝子群やそれら機能の全容は解明されていない。</p> <p>今回、我々は cDNA マイクロアレイを用いて新規 p53 下流遺伝子の探索を行い、ミオイノシトール代謝に関連する 5 遺伝子が p53 により発現誘導されることを発見した。また、細胞内ミオイノシトール濃度は、DNA ダメージを受けることで p53 野生型細胞株 HCT116 <i>p53<sup>+/+</sup></i> で増加するが、p53 欠損型細胞株 HCT116 <i>p53<sup>-/-</sup></i> では同様の反応を認めなかった。そこで、cDNA マイクロアレイで p53 依存的な発現誘導を認めた 5 遺伝子より、ミオイノシトールの新規合成に関与する酵素 <i>inositol 3-phosphate synthase (ISYNA1)</i> を選択し、p53 による転写制御の解明と機能解析を進めた。複数の細胞株において、DNA ダメージにより p53 依存的な <i>ISYNA1</i> の mRNA およびタンパク発現誘導を認めた。アデノウイルスを用いて p53 の発現量を変化させると、<i>ISYNA1</i> の mRNA 発現は p53 と同様に变化した。<i>ISYNA1</i> は、ゲノム構造においてプロモーター領域と第 7 エクソンに p53 による転写調節領域を持っており、活性化した p53 は転写調節領域と結合することで <i>ISYNA1</i> の転写を直接制御していた。プラスミドを用いて <i>ISYNA1</i> を過剰発現させると、細胞内ミオイノシトール濃度を増加させ、さらには腫瘍増殖に対し抑制的作用を持つことが分かった。また、<i>ISYNA1</i> のノックダウンは細胞株のアドリアマイシン抵抗性を惹起することから、p53 が制御する細胞増殖抑制効果に <i>ISYNA1</i> が寄与することが判明した。</p> <p><i>ISYNA1</i> の mRNA 発現は、変異型 p53 を伴った膀胱癌や乳癌、頭頸部扁平上皮癌、肺扁平上皮癌、膵癌といった腫瘍で有意に低下しており、ミオイノシトールが変異型 p53 を伴った腫瘍に対して治療効果を持つと考えられた。これらの結果から、p53-ISYNA1 経路によるミオイノシトール合成制御が、腫瘍に対する有効な治療標的となる可能性が示唆された。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

## 学位論文審査結果報告書

平成 29 年 2 月 23 日

大学院医学研究科長様

下記の通り学位論文の審査を終了しましたので報告いたします。

### 【審査結果要旨】

氏名： 胡口 智之

学位論文題名： Regulation of myo-inositol biosynthesis by p53-ISYNA1 pathway

申請者は cDNA マイクロアレイ法を用いて癌抑制遺伝子である p53 の新規下流遺伝子を探索し、ミオイノシトール代謝に関わる 5 つの遺伝子を発見した。その中でミオイノシトールの合成に関わる酵素である inositol 3-phosphate synthase (ISYNA1) に注目してさらなる解析を行った。ISYNA1 の発現は DNA ダメージおよび p53 の発現増加により誘導されること、p53 が ISYNA1 の転写調節領域に結合することで ISYNA1 の発現を調節することを明らかにした。また、ISYNA1 の過剰発現によりミオイノシトール濃度は増加し、細胞増殖活性を抑制すること、一方 ISYNA1 の発現抑制により DNA ダメージによる細胞死が抑制されることを見出した。さらに、変異型 p53 を持つ腫瘍では ISYNA1 の発現は低下していた。これら結果は p53-ISYNA1 経路によるミオイノシトール合成制御が腫瘍増殖に関わることを示す。

審査は 3 名で行われた。論文全般にわたり追加説明や体裁変更を求める意見が出され、それらに対応して適切な改訂が行われた。本論文は p53 の新規下流遺伝子の発見とその腫瘍活性に及ぼす影響を解析した重要な研究であり、将来的な臨床応用も期待できる。また、すでに癌領域の専門雑誌に発表されているものである。以上より本学学位論文としての条件を十分に満たしていると判定した。

論文審査委員

主査 和栗 聡

副査 大竹 徹

副査 大津留 晶