

## 論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨の公表

学位規則第 8 条に基づき、論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

○氏名	山本 裕人 (やまもと ひろと)
○学位の種類	博士 (理学)
○授与番号	甲 第 718 号
○授与年月日	2011 年 3 月 31 日
○学位授与の要件	本学学位規程第 18 条第 1 項 学位規則第 4 条第 1 項
○学位論文の題名	FXVD3 の TGF- $\beta$ シグナルを介した転写制御と乳がんにおける 過剰発現に関する研究
○審査委員	(主査) 浅野 真司 (立命館大学薬学部教授) 稲津 哲也 (立命館大学薬学部教授) 鈴木 健二 (立命館大学薬学部教授)

### <論文の内容の要旨>

FXVD3 は乳がんで過剰発現する mRNA の一つとして同定されたが、複数存在するスプライシングバリエントの発現量の比較、がん細胞株、がん組織におけるタンパク質の発現状況や、生理的な機能、がんの発生や悪性化などに果たす役割については研究がなされていない。本研究では、定量的な PCR 法や、新規に作製した FXVD3 に対する抗体を用いたウェスタンブロット法などを用いて、二つのスプライシングバリエントのうちで short form である FXVD3a が主要な遺伝子産物として、胃や大腸、膵臓、乳腺、前立腺などの正常組織、がん組織で発現することを確認した。また、ヒト乳がん組織標本を使った免疫組織染色法によって、FXVD3 タンパク質は良性病変の乳腺症、線維線腫、葉状腫瘍では発現が低く、がん腫の非浸潤性乳管がんや浸潤性乳管がんでは過剰発現することを確認した。さらに、ヒト正常乳腺細胞株である MCF-10A を用いて、TGF- $\beta$  シグナルによって上皮間葉転換を誘導すると、FXVD3 の発現は抑制されること。TGF- $\beta$  シグナルを阻害する T $\beta$ R-I や Smad3 の阻害剤を加えると FXVD3 mRNA の発現低下が抑制されること。さらに、TGF- $\beta$  シグナルによって発現が誘導される転写調節因子 ZEB1/ $\delta$ EF1 の発現を siRNA で阻害すると、FXVD3 mRNA の発現低下が抑制されることを新たに見出した。一方、FXVD3 の発現を siRNA で抑制しても上皮間葉転換は誘導されなかったが、細胞増殖の遅延が観察された。以上の結果から、FXVD3 は TGF- $\beta$  シグナルの下流にあって負の発現調節を受け、細胞増殖の調節に働くことが確認された。

<論文審査の結果の要旨>

本論文は以下の諸点について評価することができる。

1. がん関連遺伝子産物である **FXVD3** に対する特異的な抗体を調製して、ヒト乳がん細胞株や乳がん組織で **FXVD3** タンパク質が特異的に高発現することを明らかにしたこと。
2. スプライシングによって産生される **FXVD3** のアイソフォームのうちで、**short form** である **FXVD3a** が主要な発現分子であることを明らかにしたこと。
3. **FXVD3** の発現が、細胞の上皮系から間葉系への転換過程（上皮間葉転換）において特異的に抑制されることを明らかにしたこと。
4. がん関連遺伝子産物である **FXVD3** の発現が、**TGF-β**シグナル伝達経路によって制御され、転写調節因子 **ZEB1** によって負に調節されることを明らかにしたこと。
5. **FXVD3** が細胞増殖を亢進する働きをもち、この発現を抑制するとがん細胞の増殖の遅延が認められることを明らかにしたこと。

以上の結果は、これまで発現調節機構や生理機能が不明であったがん関連遺伝子産物、**FXVD3** について、その制御機構や、がんの発生、増殖における働きを明らかにしたものである。また、作製された **FXVD3** に対する抗体は乳がんなどの基礎研究に供することが可能なものとして大いに期待される。

本論文の審査に関して、2011年2月1日（火）14時00分～15時00分にコラーニングハウスⅢC901教室において公聴会を開催し、申請者による論文要旨の説明の後、審査委員は学位申請者山本裕人氏に対する口頭試問を行った。各審査委員および公聴会参加者より、**FXVD3** 遺伝子のプロモーター解析の可能性と予測される結果について、**FXVD3** を強制発現すると細胞増殖は亢進するののかという点、**FXVD3** ががんに至るどの段階で発現上昇するのかという点、**FXVD3** においてがんの発生に繋がるようなアミノ酸変異は見られるのかという点などについて質問がなされたが、いずれの質問に対しても申請者の回答は適切なものであった。よって、以上の論文審査と公聴会での口頭試問結果を踏まえ、本論文は博士の学位に値する論文であると判断した。

<試験または学力確認の結果の要旨>

本論文の主査は、本論文提出者と本学大学院理工学研究科総合理工学専攻博士課程後期課程の在学期間中に、研究指導を通じて日常的に研究討論を行ってきた。また、本論文提出後、主査および副査はそれぞれの立場から論文の内容について評価を行った。本論文提出者は、がん関連遺伝子産物である **FXVD3** の発現調節機構を解明し、また特異的な抗体を用いて **FXVD3** タンパク質がヒト乳がん組織で高発現することを新規に発見した。その論文は国内外で高く評価されている。

本論文提出者は、本学学位規程第18条第1項該当者であり、論文内容および公聴会での質疑応答を通して、本論文提出者が十分な学識を有し、課程博士学位に相応しい学力を有していると確認した。

以上の諸点を総合し、本論文提出者に対し、「博士（理学 立命館大学）」の学位を授与することを適当と判断する。