

論文の内容の要旨

氏名：稲垣喜則

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：乳がん細胞株 MCF-7 および MDA-MB-231 における転写因子 E2F5 の機能解析

近年 TN 乳がんにおいて転写因子 E2F5 が過剰発現し、E2F5 が高発現であるほど生命予後が悪いことが報告され、また他の各種がん組織においても E2F5 の高発現が観察されている。乳がん細胞の細胞機能における E2F5 の役割を細胞生物学的に検討し、さらに E2F5 がそれらの機能を発揮する上で重要なシグナル伝達経路について検討することを目的として本研究を行った。

p53 野生型, Luminal A タイプのヒト乳がん細胞株 MCF-7 は siRNA を用いた E2F5 の発現抑制により細胞生存率の有意な低下と、コロニー形成能の低下を示した。FACS 解析では、E2F5 の発現抑制下で死細胞と G0/G1 期の細胞の割合が有意に上昇することを確認した。さらに E2F5 発現抑制下では p53 下流シグナルの活性化とアポトーシス関連分子の発現上昇を認めた。一方、免疫沈降試験とクロマチン免疫沈降試験による解析では、E2F5 と p53 の共沈や E2F5 の p21^{WAF1} プロモーター領域への結合は確認できなかった。一方、p53 変異型, TN タイプの MDA-MB-231 では、E2F5 の発現抑制により、MCF-7 と同様に細胞生存率とコロニー形成能の低下を認めた。FACS 解析では G2/M 期の細胞の割合の有意な上昇を確認した。E2F5 発現抑制による p53 下流シグナル分子やアポトーシス関連分子の発現上昇は mRNA レベルではある程度確認できたが、蛋白レベルでは確認できなかった。

本研究結果は、E2F5 が p53 野生型と p53 変異型では異なる経路で細胞増殖・細胞死誘導を制御する可能性を示唆した。p53 野生型の MCF-7 では、E2F5 の発現抑制により p53 シグナルの活性化がみられたが、その機序は不明であり、今後 p53 の活性化を制御する p53 の上流因子に対し、E2F5 が何らかの作用を示す可能性について検討する必要がある。

一方で、p53 変異型の MDA-MB-231 では、E2F5 の発現抑制による p53 下流シグナルの活性化は顕著でなく、p53 経路が十分に働かない細胞では、E2F5 が p53 非依存的な経路での細胞増殖能の制御を行っている可能性を示唆した。