

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1496 号

Short hairpin RNA library-based functional screening identified ribosomal protein L31 (RPL31) that modulates prostate cancer cell growth via p53 pathway

(shRNA ライブラリーを用いた機能的スクリーニングにより同定された RPL31 は p53 経路を介して前立腺がん細胞増殖に関わる)

丸山 洋二郎 (まるやま ようじろう)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、前立腺がん細胞におけるホルモン療法に対する耐性化の機序が臨床上の問題となっており、short hairpin RNA(shRNA)にてビカルタミドに対する反応性に関わる遺伝子を探索した。

ヒト前立腺がん LNCaP 細胞において shRNA ライブラリーによる機能的スクリーニングを行い、選出された候補遺伝子に対する siRNA の細胞増殖に与える影響を測定し、前立腺がん細胞増殖に関わるリボソーム蛋白 L31 (RPL31) を同定した。いくつかのリボソーム蛋白は MDM2 を阻害し p53 を活性化させる報告がされているが、RPL31 の役割は未だ明らかでない。LNCaP 細胞およびビカルタミド耐性 LNCaP 細胞 (BicR 細胞) での RPL31 の mRNA 発現量を比較したところ BicR 細胞で高発現し、Oncomine data set においても正常前立腺がん に比べ前立腺がん で高発現を認めた。RPL31 のノックダウンを行い、細胞周期進行の抑制および、腫瘍抑制因子 p53 の発現上昇とともに、p53 の標的遺伝子である p21、また p53 の抑制因子 MDM2 の発現上昇を認めた。RPL31 のノックダウンを行った後シクロヘキサミドを添加し時間毎に回収した蛋白を解析し、RPL31 のノックダウンは p53 および MDM2 を安定化させることを発見した。以上により、本論文は、ホルモン療法抵抗性前立腺がんの診断・治療に応用できる新しい分子標的候補遺伝子および p53 経路の新たな制御因子を見出し、進行した前立腺がんにおける増殖メカニズムの解明に寄与するものと考えられた。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。