

Inhibition of Telomerase Recruitment and Cancer Cell Death

中嶋, 舞

<https://hdl.handle.net/2324/1441091>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

論文審査の結果の要旨

細胞分裂の継続にはテロメアの複製が必要であり、複製には逆転写酵素テロメラーゼが関与する。テロメラーゼは、テロメア関連タンパク質の一つであるTPP1分子表面上のアミノ酸パッチ (TEL patch) との相互作用によってテロメアに動員される。今回、内在性のTPP1の発現をshRNAによりノックダウンし、TEL patch 変異型TPP1を強制発現させる事でテロメラーゼの動員を阻害すると、HeLa細胞の増殖抑制およびアポトーシスが誘導されること、またこれらがテロメラーゼ阻害剤 (BIBR1532) の併用によって増強される可能性が示唆された。さらに、TEL patch 変異型TPP1を発現するHeLa細胞を40日間以上に渡って長期間継代培養すると、細胞死を逃れ増殖能を回復する細胞集団が出現した。この細胞集団ではTEL patch 変異型TPP1をコードする遺伝子カセットの発現が消失するとともに、内在性のTPP1の発現が回復しており、この遺伝子カセットのサイレンシングにより長期に渡る増殖が可能になったことが明らかになった。これらの結果から、TEL patch に対する分子標的治療の有効性、さらにそれをテロメラーゼの阻害と組み合わせるという新たな癌治療戦略の可能性が示唆される。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。