

氏 名 (本籍)	リュウ 劉	し 思	ゲン 源
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	医 博 第 2 1 4 2 号		
学位授与年月日	平 成 16 年 3 月 25 日		
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻		
学位論文題目	KIAA0090, a new putative oncogene in MAPK signaling pathway (MAPK 伝達経路における新規癌遺伝子, KIAA 0090)		

(主 査)

論文審査委員	教授 堀 井	明	教授 石 岡 千加史
	教授 福 本	学	

論 文 內 容 要 旨

We characterized the KIAA0090 gene on 1p36, one of the genes identified by Kazusa cDNA project. The gene is conserved from yeast to human, and its predicted protein harbors several domains of potential kinase activity. This gene overexpressed in a variety of tumor types. Transfection of the gene into NIH/3T3 cells showed increased expression of PCNA, and phosphorylation level of MEK1/2 and MAPK were also increased. Stable transfectant of the gene induced anchorage independency in NIH/3T3 cells. *In vivo* assay showed that KIAA0090 accelerates the growth of NIH/3T3 cells significantly. Results of the RNAi experiments showed suppression of the growth, and the PCNA level was decreased. Results of the present study demonstrate that KIAA0090 is a new candidate oncogene through activation of the MAPK pathway.

審査結果の要旨

1p36 領域は非常に高頻度にヒト癌で変異を起こしているとの報告がある。その領域に癌抑制遺伝子の存在を示唆する報告が多い中、癌遺伝子の存在を示唆するものもある。本研究は、当該領域から単離した新規遺伝子の構造・発現、さらに遺伝子産物の機能を調べ、KIAA 0090 遺伝子を新規の候補がん遺伝子として示したものである。

本研究では、始めに単離した KIAA 0090 遺伝子の構造を明らかにし、予想されるアミノ酸配列からリン酸化に関わる可能性を示唆した。さらに、遺伝子発現を各種のがん細胞、ならびに primary tumor で検討し、多くの腫瘍において高発現していることを認めた。そこで、cDNA を発現ベクターにクローニングし、NIH/3T3 細胞へ導入し、stable transfectant を単離、MAPK のルートにおける関与を調べ、MEK のリン酸化を亢進する作用があることを明らかにした。また、ヌードマウスの皮下に移植すると、KIAA 0090 を発現する NIH/3T3 細胞は著明な細胞増殖を呈することを示し、RNAi 法により knock down すると増殖が抑制されることを示した。また、高発現している卵巣癌細胞株 2 種類でも、RNAi による増殖抑制効果を確認した。本遺伝子は種々のヒト癌で高発現しているため、本研究の結果は多くのヒトがんの制圧への新たな可能性を示唆するものであり、医学博士の学位授与の価値があると判断する。