

細胞周期制御分子の細胞応答に及ぼす影響

田代悦

論文の内容の要旨

サイクリンD1蛋白質は、細胞周期を正に調節する制御分子である。一方でサイクリンD1蛋白質は、その遺伝子転座や遺伝子増幅による過剰発現が食道癌や乳癌をはじめとする多くのヒト癌において観察されることから、癌化と密接に関わっていると考えられる。しかしながら、サイクリンD1蛋白質の過剰発現単独では培養正常細胞を癌化させることが出来ないことから、他の細胞性因子と協調することで癌悪性を引き起こす癌悪性化促進分子であると考えられる。本研究において著者は、サイクリンD1蛋白質を過剰発現させた正常繊維芽細胞において、細胞周期の進行、Erk2蛋白質の活性化、そして癌悪性化の指標である足場非依存性増殖能と侵潤能が、Basic FGF(bFGF)刺激した時のみに増強されることを見いだした。これらbFGF刺激に対する応答能の増強効果は、FGF Receptor-1 (FGFR-1)蛋白質の mRNA レベルでの発現上昇によるものであることを明らかにした。また、FGFR-1 遺伝子の転写活性が転写因子 E2F-1 によって活性化することを見だし、FGFR-1 の転写活性がサイクリンD1-pRB-E2F-1経路によって制御されていることを明らかにした。以上の結果より著者は、サイクリンD1の過剰発現による癌悪性化機構の少なくとも一つとして、サイクリンD1蛋白質の過剰発現によるFGFR-1遺伝子の転写活性化と、bFGF刺激とが協調して引き起こされることを明らかにした。

以上