

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

敦賀 智子

主論文の題目

および

掲載誌・審査委員

題目 UBE3B と UBE3C はユビキチン-プロテアソーム系を介して細胞増殖を機能的に制御する

掲載誌 聖マリアンナ医科大学雑誌 45:3:149-159

主査 中島 貴子

副査 太田 智彦

副査 鈴木 真奈絵

[論文の要旨・価値]プロテアソーム機能の異常亢進はがん細胞の増殖や生存と関連する。本研究ではプロテアソーム制御因子 Ubiquitin protein ligase E3C (UBE3C)に着目し、がん細胞におけるプロテアソーム制御と細胞増殖との関連を検討した。まず UBE3C はプロテアソーム構成因子 ADRM1 と部分的に共局在することが蛍光免疫染色で示された。また siRNA を用いて UBE3C の発現を低下させても細胞増殖能は変化しなかった。続いてデータベース検索より UBE3C と同じく HECT ファミリーに属し相同性が高い UBE3B を見出した。UBE3B も ADRM1 と共局在し、また UBE3B の発現低下は顕著な細胞増殖不全を呈することが示された。UBE3C/B がプロテアソームのタンパク分解能に与える影響をタンパク分解シグナルとして機能する K48-Ub の蓄積を指標に検討した。UBE3C の発現低下は K48-Ub の増加を、また UBE3B の発現低下は K48-Ub の増加だけでなく、プロテアソーム機能不全に特徴的な分解基質の凝集体をもたらした。また UBE3C と UBE3B 両者の発現低下は、K48-Ub の凝集体の程度が減少して細胞全体での蓄積が認められた。最後に UBE3C と UBE3B 両者の発現低下細胞では、UBE3B の発現低下細胞に比し細胞死が回復した。UBE3B の発現低下細胞では G2/M 期が増加し G1 期が減少し、UBE3C と UBE3B 両者の発現低下細胞では G2/M 期が減少し G1 期が増加することが示された。以上より、UBE3B の発現低下によるプロテアソーム機能不全がシグナルとなり、UBE3C がプロテアソーム抑制因子として機能する可能性が示唆された。今後これらの因子の発現パターンとプロテアソームとの機能的関連を明らかにすることで、プロテアソーム阻害剤の耐性機序の解明が期待される研究結果であった。

[審査概要] 平成 29 年 12 月 13 日に主査、副査 2 名、ほか数名の陪席者のもとで行われた。20 分間の PC を用いたプレゼンテーションでは、研究の背景、対象と方法、結果、ならびにその解釈がわかりやすく説明された。その後 40 分間の質疑応答が行われた。ユビキチン化タンパク質の分解機構を含む研究背景、新規性、研究仮説、研究結果の表記方法、追加実験の必要性などの質問に対して、論理的かつ真摯に答えていた。今後については本研究の UBE3B のプロテアソーム阻害剤のバイオマーカーとしての有用性の検討について、さらなる研究への意欲を語った。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

自らデータの解析、解釈を行い、大学院生として必要な研究能力ならびに専門的知識を十分に獲得したものと判断された。また、当該論文の引用文献の一部を和訳させ、十分な英語読解力を有することを確認した。以上より、研究能力、発表能力、人格等いずれも学位授与に値すると判断された。