

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

朱 明章

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題 目 HERC2 Inactivation Abrogates Nucleolar Localization of RecQ Helicases BLM and WRN (HERC2 機能欠失による RecQ ヘリカーゼ BLM と WRN の核小体への局在異常)

掲載誌 Scientific Reports 2021;11:360

主査 鈴木 登
副査 北岡 康史
副査 杉下 陽堂

[論文の要旨・価値]

核小体はリボソーム DNA から構成される核内構造物で、リボソーム RNA の合成からリボソーム生合成を行う細胞小器官である。核小体のもう一つの重要な機能として、DNA 損傷時の修復に重要な BLM(Bloom 症候群由来)や WRN(Werner 症候群由来)などの RecQ DNA ヘリカーゼを貯蔵する働きを担っている。リボソーム DNA はグアニンに富むために、特異な DNA の二次構造であるグアニン四重鎖 (guanine-quadruplex; G4)を形成しやすく、DNA の複製や転写の過程で BLM や WRN による G4 解除が必要である。

申請者の所属する研究室の先行研究に基づいて、申請者はここでは HECT And RLD Domain Containing E3 Ubiquitin Protein Ligase 2(HERC2)の機能不全が BLM と WRN の核小体局在とリボソーム RNA の合成に与える影響、即ち核小体の機能全般に与える影響を観察した。Hela 細胞と HCT116 細胞に遺伝子操作を加えて HERC2 そのものをノックダウンした細胞と HERC2 の E3Ligase 活性のみを失活させた細胞を用いた。申請者は HERC2 が G4 解除機能の発現に必要なばかりでなく、BLM と WRN の核小体への局在にも必要であることを示した。さらに、当然の帰結として HERC2 による BLM と WRN の核小体局在は DNA 複製ストレスへの対応と選択的なリボソーム RNA 合成にも重要に係ることを示した。既に多くのがん細胞で HERC2 の発現が抑制されていることが報告されている。今後、新規の抗がん剤を開発する際には、HERC2 の発現を正常化することががん細胞の増殖抑制をもたらす可能性が示唆された。今後の臨床への発展が期待された。

[審査概要]

令和3年2月8日11時より主査副査と数名の陪席により、Zoom を使い、審査会が開催された。冒頭に25分程度のPCを用いたプレゼンテーション、その後に30分程度の質疑応答が行われた。使用したスライド原稿は事前に十分準備をしたことをうかがわせ分かりやすい発表だった。ただし、Zoom の問題で審査会開始直後は快調に開始されたが、質疑応答の際に画像は良好な状態を保ったが、音声に不都合が生じて、その解消にやや時間が必要であった。その中で、新規の抗がん剤としての可能性を持つCX-5461に関して多彩な質問がありそれら丁寧にかつ的確に対応していた。今後の研究の展望を明示してさらに臨床医として研究を続けていくとの抱負を述べて、臨床研究に対する熱意がよよく感じられた。

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]

英語に関しては今回の学位審査会が英語で行われており、英会話能力は良好であること、学位論文自体が英語で書かれていることから英作文能力も備わっていた。さらに、審査会の最終盤で引用文献の一つを指定して、英文和訳を行ったがそれも良好であり総合して十分な英文読解能力を持つことが示された。朱氏は、今回信頼性の高い論文を作成公表しており、研究能力と専門的学識を十分兼ね備えており、研究発表、質疑応答を通じて審査における態度は誠実で謙虚で、さらに礼儀正しかった。総合的に学位授与に値する人物と判断した。