

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 品田 恵佐

主査 教授 畠山 鎮次
審査担当者 副査 教授 浅香 正博
副査 教授 上出 利光
副査 教授 岩永 敏彦
副査 教授 守内 哲也

学位論文題名

大腸癌特異的ユビキチンリガーゼ RNF43 の機能解析

ユビキチン関連酵素 Ring finger protein 43 (RNF43) は、遺伝子発現量に関する網羅的な解析において、大腸癌に高頻度に発現しているタンパク質として同定された。今回、酵母ツーハイブリット法により RNF43 の結合タンパク質を網羅的に解析し、NEDL1 が同定された。NEDL1 は p53 と結合することで p53 の転写活性を制御し、アポトーシスを誘導することが知られている。ルシフェラーゼレポーターアッセイにより、RNF43 は用量依存性に p53 の転写活性を抑制した。シスプラチンや UV 照射に対して、RNF43 過剰発現はアポトーシス抑制活性を有することが判明した。

審査会において、副査の守内教授より論文内の科学用語に関する適切な指導を受けた。また、酵母ツーハイブリッド法で p53 が同定されなかった理由について質問を受けた。副査の岩永教授より、組織学的な発現に関しての質問を受けた。副査の上出教授より、転写や細胞死に関する結果が NEDL1 を介していることを証明するための実験について質問を受けた。また、ヒト大腸癌組織を使った生化学的実験及び抗癌剤耐性細胞を使用した実験の有用性が指摘された。副査の浅香教授より、今回解析した3つのタンパク質間の作用に関する質問を受けた。主査の畠山教授より、RNF43 遺伝子の発現調節に関しての質問を受けた。これらに対して申請者は、研究結果や過去の論文を引用し、概ね妥当な回答を行った。

この論文は、大腸癌に特異的に発現する RNF43 が NEDL1 や p53 と相互作用することで、p53 依存性転写制御や細胞死に対する感受性を制御することを示しており、今後はこの研究をもとに臨床的な応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を取得するのに十分な資格を有するものと判定した。