

(様式 17)

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 野口 慶太

主査	准教授	松本 美佐子
審査担当者	副査	教授 畠山 鎮次
	副査	教授 野口 昌幸
	副査	准教授 神山 俊哉

学位論文題名

TRIM40 は IKK γ の Nedd8 化を促進し NF- κ B 活性を抑制することで腸管の炎症・癌化を抑制する

本研究は、RING フィンガードメインを有する TRIM ファミリータンパク質のなかで機能未知であった TRIM40 の解析を行い、マウスにおいて、正常胃・小腸及び大腸に高発現していること、ユビキチン様タンパク質である Nedd8 と結合することを明らかにした。TRIM40 は、NF- κ B シグナル伝達経路において IKK 複合体 (IKK α , β , γ) と相互作用して IKK γ の Nedd8 化を促進し、IkB α の分解、p65 の核移行を抑制することで NF- κ B 活性を負に制御することを明らかにした。また、内在性 TRIM40 のノックダウンにより TNF- α 刺激による NF- κ B の活性化が増強されることを示した。さらに、ヒト消化器疾患において病変部で TRIM40 の発現が優位に減少することを明らかにし、腸管の抗炎症作用と癌化制御に TRIM40 による NF- κ B 活性化制御の重要性が示唆された。

審査会において、副査の野口教授から、Nedd8 の発現分布、内在性 Nedd8 と TRIM40 の結合について、また TRIM40 による炎症とがんの鑑別が可能かどうか質問を受けた。副査の畠山教授より、TRIM40 による p53 など他のタンパク質の Nedd8 化の可能性、TRIM40 の臨床研究のシーズとしての可能性について質問を受けた。主査の松本准教授より、TRIM40 の細胞内局在と TRIM40 による IKK 複合体の活性制御メカニズムについて、副査の神山教授から、臨床検体における TRIM40 の発現低下の理由、臨床でバイオマーカーとして用いる場合の問題点などについて質問がなされた。申請者はすべての質問に対してその主旨を理解し、自らの研究内容と文献的考察を交えて適切に回答した。

この論文は、TRIM40 が消化管特異的に発現し、NF- κ B 活性化経路において、TRIM40 による IKK γ の Nedd8 化という既知の制御メカニズムと異なる新たな制御機構が存在することを明らかにし、腸管の炎症・癌化の抑制との関連性を示唆した点で高く評価された。今後は TRIM40 の機能の更なる解明と、臨床における TRIM40 の発現量と炎症・癌化との関連性、バイオマーカーとしての可能性の検討が期待される。

審査員一同は、これらの成果を評価し、大学院課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) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。