

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 鈴木 正宣

主査 教授 廣瀬 哲郎
審査担当者 副査 教授 畠山 鎮次
副査 教授 三輪 聡一
副査 教授 佐邊 壽孝

学位論文題名

TRIM39 negatively regulates NFκB signal through stabilization of Cactin
(TRIM39 は Cactin の安定化を介して、NFκB シグナルを負に制御する)

ユビキチン化は、真核生物細胞における重要な翻訳後修飾である。ユビキチン化には、E1, E2, E3 と呼ばれるユビキチン化因子がカスケードを形成してユビキチン化が行われることが知られている。このうちカスケード最下流因子の E3 は、ユビキチン化の特異的な基質の認識に関わるユビキチン化酵素で、その分子種は多岐に渡る。本論文では、このうちの TRIM サブファミリーに属するタンパク質の中で、これまでその標的や機能が明らかでなかった TRIM39 の標的分子の同定とその機能解明を目指した生化学的な解析を実施した。まず TRIM39 の相互作用因子として Cactin を同定した。さらに生化学的解析を実施した結果、TRIM39 が Cactin の安定化を行うことを通して、TLR と NFκB を介した転写活性化を制御していること、また TRIM39 自身の発現が NFκB の制御化にありネガティブフィードバックループを形成していることを明らかにした。本研究は、これまで機能未知であったユビキチン E3 酵素の新しい機能を初めて明らかにした点、さらに一般的に知られているユビキチン化によるタンパク質分解とは異なる相互作用因子の安定化機構を見いだした点など新規で重要な知見を多く含んでいる。TRIM39 は、この他にベーチェット病という遺伝性疾患に関わることも知られているため、こうした基礎データが上記疾患の病因解明にもつながることが期待できる。また各実験の完成度も高く、オリジナルな実験データを基にクリアな結論が導きだされている点も高く評価できる。

このことから、審査員一同は本研究成果を評価し、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）の学位を取得する資格を有すると判定した。