

(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 水 島   航

主査 教授 三輪 聡一  
審査担当者 副査 教授 松居 喜郎  
副査 教授 佐邊 壽孝  
副査 教授 筒井 裕之

### 学 位 論 文 題 名

Functional analysis of a novel cardiac-specific protein RING finger protein 207

(新規心筋特異的タンパク質 RING finger protein 207 の機能解析)

申請者は、RING finger protein 207 (RNF207) の機能解析を行い、① RNF207 が心筋特異的 E3 ユビキチンリガーゼと考えられること、② voltage dependent anion channel 1 (VDAC1) が RNF207 と相互作用すること、③ RNF207 および VDAC1 の相互作用に重要な領域、④ RNF207 によって VDAC1 のユビキチン化が促進されるが、VDAC1 の半減期には影響を与えないこと、⑤ 心筋細胞での RNF207 ノックダウンによって、エネルギーホメオスタシスが変化すること、⑥ 心筋細胞での RNF207 ノックダウンによってミトコンドリア機能が低下すること、⑦ 種々のストレス刺激により、心筋細胞内での RNF207 の発現が低下すること、⑧ 種々の心疾患モデルマウスでは、心臓での RNF207 の発現が低下していること、を明らかにした。以上より、RNF207 が心筋細胞のエネルギー代謝に関与していることが明らかとなり、今後心疾患の病態解明や新規治療薬につながる可能性のある重要な研究と考えられた。

以上の研究結果について、主査および副査の教授より、①過剰発現させた RNF207 の wild type と欠失変異体で、VDAC1 との結合能に違いがあるように見えるが、それについてはどのように考えているのか、②RNF207 のノックダウンによって引き起こされる心筋細胞でのエネルギー代謝の変化に、VDAC1 はどのように関わっているのか、③ ATP が低下したにもかかわらず AMPK のリン酸化が低下したのはなぜか、④ 心疾患モデルマウスにおける RNF207 の発現低下は、原因ではなくて単なる結果をみている可能性はないか、⑤今後どのようにして RNF207 が慢性心不全の新たな治療標的となる可能性を確かめていくのか、などの質問を受けた。申請者は、それぞれの質問に対して自己の実験データや文献的考察に基づいて、概ね適切に返答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、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。