

氏名 ますだ くにひろ 益田 邦洋  
学位の種類 博士 (医学)  
学位授与年月日 平成 21 年 9 月 9 日  
学位授与の条件 学位規則第 4 条第 1 項  
研究科専攻 東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻  
学位論文題目 マウス胎仔線維芽細胞における Fbxw7 による細胞周期抑制因子の制御

論文審査委員 主査 教授 海野 倫明 教授 中山 啓子  
教授 石岡 千加史 教授 八重樫 伸生

## 論文内容要旨

Fbxw7 はユビキチンリガーゼ SCF 複合体を構成し、基質認識を担う F-box タンパク質であり、細胞周期を正に制御する蛋白質をユビキチン化し分解を誘導することが知られている。Fbxw7 コンディショナルノックアウト (CKO) マウス由来の胎仔線維芽細胞 (MEF) では、基質である Notch1 の細胞内ドメイン (NICD1) と c-Myc の蓄積を認め、細胞周期停止が誘導された。しかしながら、NICD1 と c-Myc の蓄積が、細胞周期停止を引き起こすメカニズムは明らかにはされていない。Fbxw7 欠損 MEF において細胞周期停止を誘導する CDK インヒビターの発現を調べたところ、p27<sup>Kip1</sup> と p57<sup>Kip2</sup> の発現量はむしろ減少していることが分かった。この p27<sup>Kip1</sup> と p57<sup>Kip2</sup> の発現量の減少は、野生型 MEF への NICD1 の過剰発現によっても認めることや、Fbxw7<sup>Δ</sup>Rbpj<sup>Δ</sup>MEF で解消されることから、Fbxw7 の基質である NICD1 の過剰蓄積に依存していると考えられた。一方で、Fbxw7 欠損 MEF では、p16<sup>Ink4a</sup> と p19<sup>ARF</sup> の発現が上昇していたが、それらの上昇は NICD1 に依存していなかった。MEF における p19<sup>ARF</sup> の発現上昇は、c-Myc の過剰発現で再現でき、c-Myc のノックアウトにより回復した。これらのことから、p19<sup>ARF</sup> の増加は c-Myc の蓄積によるものであると考えられた。しかしながら、p16<sup>Ink4a</sup> の発現上昇は、c-Myc に依存しなかった。これらの結果より、CDK インヒビターの発現量は、Fbxw7 による蛋白分解システムによって複雑な制御を受けていることを示している。

## 審査結果の要旨

博士論文題名 マウス胎仔線維芽細胞における Fbxw7 による細胞周期抑制因子の制御.....

所属専攻・分野名 .....専攻.....外科病態学講座 消化器外科学分野

氏名 .....益田邦洋.....

Fbxw7 はユビキチンリガーゼ SCF 複合体を構成し、基質認識を担う F-box タンパク質であり、細胞周期を正に制御する蛋白質をユビキチン化し分解を誘導することが知られている。Fbxw7 コンディショナルノックアウト (CKO) マウス由来の胎仔線維芽細胞 (MEF) では、基質である Notch1 の細胞内ドメイン (NICD1) と c-Myc の蓄積を認め、細胞周期停止が誘導された。しかしながら、NICD1 と c-Myc の蓄積が、細胞周期停止を引き起こすメカニズムは明らかにはされていない。Fbxw7 欠損 MEF において細胞周期停止を誘導する CDK インヒビターの発現を調べたところ、p27<sup>Kip1</sup> と p57<sup>Kip2</sup> の発現量はむしろ減少していることが分かった。この p27<sup>Kip1</sup> と p57<sup>Kip2</sup> の発現量の減少は、野生型 MEF への NICD1 の過剰発現によっても認めることや、Fbxw7<sup>-/-</sup>Rbpj<sup>-/-</sup>MEF で解消されることから、Fbxw7 の基質である NICD1 の過剰蓄積に依存していると考えられた。一方で、Fbxw7 欠損 MEF では、p16<sup>Ink4a</sup> と p19<sup>ARF</sup> の発現が上昇していたが、それらの上昇は NICD1 に依存していなかった。MEF における p19<sup>ARF</sup> の発現上昇は、c-Myc の過剰発現で再現でき、c-Myc のノックアウトにより回復した。これらのことから、p19<sup>ARF</sup> の増加は c-Myc の蓄積によるものであると考えられた。しかしながら、p16<sup>Ink4a</sup> の発現上昇は、c-Myc に依存しなかった。これらの結果より、CDK インヒビターの発現量は、Fbxw7 による蛋白分解システムによって複雑な制御を受けていることを示している。

以上のように、本論文は新規知見に富み、その論旨も論理的・科学的であり、東北大学大学院医学博士の学位論文として値するものである。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。