

氏 名 _____ 橋口耕太郎 _____

主論文審査の要旨

Nuclear factor of activated T cells, cytoplasmic, calcineurin dependent 2 interacting protein, NFATc2ip (Nip45) は、ヒトやマウスの免疫応答や細胞分化制御に関わることが報告されているタンパク質である。Nip45 のカルボキシル末端には Small ubiquitin-related modifier (SUMO) に類似する SUMO-like domain (SLD) が 2 つ直列して配置し、それぞれ SLD1 および SLD2 と呼ばれている。SLD2 は *in vitro* で SUMO 結合酵素 ubiquitin conjugating enzyme 9 (Ubc9) と相互作用し、SUMO 分子がお互いに連続して結合する反応 (ポリ SUMO 化) を阻害する。しかし、Nip45 が細胞内でポリ SUMO 化反応あるいは SUMO 修飾によるタンパク質の機能制御にどのように関与しているのか、あるいはそうした作用によりどのように細胞機能を制御するのか不明な点が多い。

本論文は Nip45 の解析から、このタンパク質がドメイン構造をとり、アミノ末端領域でポリ SUMO 鎖を認識し、SLD2 で Ubc9 あるいはその他の細胞内因子と相互作用することを明らかにした。また、Nip45 が細胞増殖の制御に関わる promyelocytic leukemia (PML) ボディーと呼ばれる核内構造体の形成と維持に関わることをタンパク質の過剰発現と RNA 干渉によるノックダウンの手法を用いて詳細に調べ、プロテアソーム阻害剤 MG132 を用いて Nip45 と PML ボディーが相互作用する条件を提示した。本論文に掲載されている研究成果は、動物細胞における Nip45 の機能を分子レベルで理解するための指標となる。また、実験の過程で樹立された Nip45 の恒常発現細胞は細胞のがん化に関わる PML ボディーの形成機序の研究に有用な実験材料となる。

論文審査委員会は本論文がヒトを含む高等動物の細胞における生体分子の動的平衡と細胞増殖と分化の制御基盤の理解に大きく貢献すると考え、分子生物学と細胞生物学におけるポストゲノム研究の発展に重要な貢献をすると評価した。なお、本論文は査読付き国際学術専門誌論文 2 編、国際カンファレンスおよび国内学会において発表され、専攻の学位授与基準を満たしていると判断した。

最終試験の結果の要旨

論文発表会において、論文の内容および関連事項に関する諮問を行った結果、論文提出者が十分な専門的な知識と理解力を有すると判断した。加えて、論文提出者は国際カンファレンスでの発表を含む公開の場における英語発表の経験をもつこと、および本論文に掲載されている研究成果を 2 報の欧文学術専門誌 (1 報は筆頭著者) に掲載公開済みであることから、研究遂行能力も十分備わっていると判断した。

以上の結果に基づき、本学位論文提出者を最終試験の合格者と判定した。

審査委員	複合新領域科学専攻複合新領域科学講座	教授	斉藤 寿仁
審査委員	理学専攻生命科学講座	教授	谷 時雄
審査委員	理学専攻生命科学講座	准教授	北野 健