

氏 名	渡邊 淳
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第405号
学位授与年月日	平成25年3月21日
審 査 委 員	主査 教授 奥西 秀樹
	副査 教授 土屋 美加子
	副査 教授 森田 栄伸

論文審査の結果の要旨

申請者らは、抗原非特異的サプレッサー因子として発見したmonoclonal non-specific suppressor factor β (M β)が、ユビキチンと57%の相同性を示すユビキチン類似タンパク質であることから、細胞内でのタンパク質翻訳後修飾機能に着目してきた。これまでに、M β がイソペプチド結合する標的タンパク質の1つとして、Bclファミリーに属するpro-apoptotic タンパク質Bcl-Gを同定している。従って、M β がアポトーシスに関与することが推察された。そこで、本研究において申請者は、LPS/IFN γ が誘導するマウス マクロファージ (M Φ) 系細胞株Raw264.7のアポトーシスにおけるM β の制御機構を調べた。M β siRNAによるノックダウン法およびM β cDNAの過剰発現により、M β がアポトーシスを正に制御することを強く示唆する結果が得られた。また、Bcl-G単独ではアポトーシス促進作用が認められないが、M β がBcl-G とイソペプチド結合による複合体(M β ・Bcl-G) を形成して著しい増強効果を示すことを確認した。M β ・Bcl-Gはp53発現を促進し、逆にcyclooxygenase (Cox-2)発現を抑制した。さらに、M β ・Bcl-Gは、LPSまたはNOドナーたるS-nitrosoglutathioneが誘導するERK1/2のリン酸化を抑制することで、Cox-2発現を導くAP-1の活性化を低減することをelectrophoretic mobility shift assayにより明らかにした。同様にマウス腹腔M Φ においても、M β ・Bcl-GがLPS/IFN γ 誘発性のアポトーシスを促進する結果が得られた。以上より、M β はBcl-Gを翻訳後修飾することにより、アポトーシスを負に制御するCox-2発現を抑制することで、LPS/IFN γ が誘導するM Φ のアポトーシスを促進するものと結論した。

本論文は、M β の生理的役割の新たな側面を明らかにした。この新発見は、過剰な炎症病変の制御や、癌細胞のアポトーシスにも繋がる重要な意味を有すると考えられる。