



Title	MHC class IIタンパク質発現を制御するユビキチンリガーゼの機能解析 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	井上, 綾乃
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第15431号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/89878
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2749
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	INOUE_Ayano_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 井上 綾乃

主査 教授 高橋 将人
審査担当者 副査 教授 谷口 浩二
副査 教授 福原 崇介

学位論文題名

MHC class II タンパク質発現を制御するユビキチンリガーゼの機能解析
(Functional analysis of a ubiquitin ligase that regulate MHC class II expression)

まず井上氏より今回学位論文について、スライドを用いた発表がなされた。免疫チェックポイント阻害薬が様々ながんの治療で注目されていることを背景として、IFN γ 刺激で変化する遺伝子群を網羅的にスクリーニングし、抽出された遺伝子の分子機構を解明することで将来のがん治療成績向上につながる可能性を探求することが本研究の目的であるとの説明があった。HEK293T細胞を IFN γ 処理することで、ユビキチンリガーゼ E3 である TRIM 関連分子の発現変化が認められたが、その中で TRIM22 の発現変化が最も顕著であったことが示された。TRIM22 の過剰発現は MHC classII を負に制御し、逆に TRIM22 をノックアウトすることにより MHC classII 発現が上昇したことを実験的に証明したことが報告された。また、MHC classII の増加するメカニズムについて、TRIM22 による MHC classII の変化は mRNA 量には依存しておらず、そのマスター遺伝子である CIITA による転写制御を介していなかった。一方別の実験系で TRIM22 のノックアウト細胞では MHC classII タンパク質の安定性がむしろ低下していたが、MHC class II タンパク質の抑制は転写あるいは分解以外のメカニズム、すなわち翻訳などの過程による制御が関連している可能性があると示唆されたとの考察があった。加えて、質量分析により TRIM22 結合分子として mTOR が同定され、イムノプロット解析でも mTOR 複合体構成因子との共沈降が認められたことから、既報を踏まえて、TRIM22 が mTOR/4E-BP1/eIF4E 経路を介して、MHC class II の mRNA 翻訳を調節する可能性が示唆された。

審査員の谷口教授からは、「TRIM22 による分解能を調べるために、chase assay の他にはどのような実験が考えられるか?」との質問があった。井上氏は、RING ドメイン欠失体あるいは CA 変異体を過剰発現させた細胞株を作製し、MHC classII 量を WB/IF/FCM で検討するといった方法が考えられると回答した。また、「TRIM22 はオートファジーにも関連している。オートファジーによ

り MHC classII の活性が抑制されるという報告があるが、TRIM22 がオートファジーを介して MHC CLASSII を調整している可能性についてはどうか?」との質問に対しては、TRIM22 と autophagy の関連を報告する論文はあることを示した上で、検索し得た限りでは Autophagy が MHC classII 抗原提示を促進するという既報はあるが、MHC classII 量自体を増加させるかどうかについての議論はないため、今後の検討が必要と考えられると回答した。

審査員の福原教授からは、「MHC classII 翻訳の調整が mTOR 経路によるものであれば、TRIM22 による遺伝子発現制御はあらゆるものに関わってくる可能性がある。創薬標的という点において、そのことについてはどう思うか?」との質問がされたが、それに対し実際に mTOR 経路に広く影響を与えているのかどうか、TRIM22 による MHC class II 発現抑制作用が mTOR 経路だけに依存しているのかを詳細に検討することがまず重要と考える。また、現時点ではがんを標的とした創薬を念頭においているため、他の疾患に比してある程度の副作用は許容される可能性があり、実際、mTOR 阻害薬が乳がんや腎細胞がんなどに用いられていると回答した。また、「IFN γ 刺激後の経時的な MHC classII の発現パターンの変化については検証したか。また、臨床検体における TRIM22 と MHC classII 発現の関係を解析したりはしていないか?」という質問に対して、いずれも今回の研究では検討しておらず、今後の検討課題であると考えていると回答した。

また、審査員の高橋からは、「本研究で TRIM22 が MHC classII を負に制御していることを掴んだが、これを今後の臨床にどのように活かせるか」という質問に対し、最終的な目標は創薬ではあるが、そこに至るまでにはまだ様々なハードルがある。本研究では TRIM22 によって調整される MHC classII タンパク質の機能的な側面は検討できておらず、現時点で臨床に直結する結果ではないと考えられる。しかしながら、本研究をきっかけに少しでも新たな治療方針へ貢献できればと考えていると回答した。「今回博士過程で行った基礎研究が今後の臨床に活かされているように感じた点はあるか?」という質問に対して、臨床研究では、一つの事象を説明するだけでもいくつかの側面からアプローチして多面的に考察しなければならず、広い視野で物事を捉えることの重要性を改めて学んだ。基礎研究と臨床は一見全く違う分野のようであるが、実はそういった点で似通っている部分もあり、よい経験になったと思うと回答した。

審査員一同は井上氏が今回発表した学位論文の成果を評価し、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)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。