HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	TRIM39 negatively regulates NFκB signal through stabilization of Cactin [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	鈴木, 正宣
Description	配架番号：2155
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11673号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59032
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Masanobu_Suzuki_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　鈴木 正宣

主査　教授　廣瀬　哲郎
審査担当者　副査　教授　畠山　鎮次
副査　教授　三輪　聡一
副査　教授　佐邊　壽孝

学 位 論 文 題 名

TRIM39 negatively regulates NFκB signal through stabilization of Cactin
（TRIM39 は Cactin の安定化を介して、NFκB シグナルを負に制御する）

ユビキチン化は、真核細胞における重要な翻訳後修飾である。ユビキチン化には、E1, E2, E3 と呼ばれるユビキチン化因子がカスケードを形成して、ユビキチン化反応が段階的に行われることが知られている。このうち E3 は、ユビキチン化の特異的な基質の認識に関わるユビキチンリガーゼで、その分子種は多岐に渡り、主に３つのサブグループに分類される。本論文で取り上げた TRIM39 は、このうちの TRIM サブファミリーに属するタンパク質である。TRIM タンパク質には、これまで様々な重要な生体制御機能を有することが知られていたことから、本論文ではこれまでその標的が明らかでなかった TRIM39 の標的分子の同定とその機能解明を目指した生化学的な解析を実施した。酵母ツーハイブリッド法による相互作用因子の探索から Cactin を同定した。さらに TRIM39 と Cactin の機能解析を実施した結果、TRIM39 が Cactin の安定化を行うことを通して、TLR と NFκB を介した転写活性化を制御していること、また TRIM39 自身が NFκB の制御下にありネガティブフィードバックループを形成していることを明らかにした。本研究は、これまで機能未知であったユビキチン E3 リガーゼの新しい機能と NFκB 経路を制御していることを初めて明らかにした点、さらに一般的に知られているユビキチン化によるタンパク質分解とは異なる TRIM タンパク質による相互作用因子の安定化機構を見いだした点など新規かつ重要な知見を多く含んでいる。TRIM39 は、この他にベーチェット病という遺伝性疾患に関わることも知られているため、こうした基礎データが上記疾患の病因解明にもつながることが期待できる。

学位審査会では、本研究に対し主査、副査全員から総じて高い評価がなされた。質問事項

としては、TRIM39 によるユビキチン化解析の解釈と Cactin の安定化メカニズムとの関係についてに集中した。まず副査の三輪教授からは、*in vitro* ユビキチン化実験に見られるラダー状バンドについて指摘があり、ユビキチン化の有無を完全に判定するには至っていないことが確認された。また TRIM39 のバンドが二重になっていることが指摘され、何らかの修飾を受けている可能性が回答された。次に副査の佐邊教授からは、TRIM39 の自己ユビキチン化と自己分解の可能性についての質問がなされ、プレリミナリーデータから自己ユビキチン化による自己分解は起こっていない様子であることが説明された。さらに主査の廣瀬教授からは、Cactin の安定化に TRIM39 のユビキチン活性が必要かどうかの可能性について質問がなされ、この件は投稿論文のリバイス実験として現在確認するための実験が進行中であることが回答された。またベーチェット病患者に見られる SNP が、アミノ酸変化を生じないサイレント変異であることへのコメントが求められ、TRIM39 mRNA のレベルでの何らかの欠損が原因になっている可能性が回答された。最後に本研究の直接の研究指導を担当する畠山教授から今後の研究展望とも言える TRIM39 が NFκB シグナルのどこに影響しているのかを調べる方法が質問され、想定される解析手法について ChIP アッセイなどの複数の方法が有望であることなどが回答された。本研究に関する投稿論文は現在リバイス中であり、また今回の質問事項のいくつかもリバイス実験によって解決されると考えられた。

本論文は、基礎的な生化学的な手法を的確に駆使して、TRIM39 という重要な制御因子の新機能の発見に至った優れた研究成果であると結論できる。このことから、審査員一同は本研究成果を評価し、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）の学位を取得する資格を有すると判定した。