

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 **Khondker Ayesha Akter**

論 文 題 目

UBE2S is associated with malignant characteristics of breast cancer cells


(UBE2S は乳癌の悪性化に関与している)

論文審査担当者

主 査

名古屋大学教授

委員

木村 宏 

名古屋大学教授

委員

荒川 寛毅 

名古屋大学教授

委員

加藤 昌志 

名古屋大学准教授

指導教員

千賀 威 

論文審査の結果の要旨





ユビキチン化はシグナル変換、細胞内輸送、タンパク質分解といった様々な生命活動に必須である。これまでの研究からユビキチン化はがん発展に重要な役割を果たすことが明らかとなっている。本研究で我々はユビキチン結合酵素 E2S (UBE2S)の乳がんにおける発現と機能を検証した。免疫組織染色から UBE2S は乳がんにおいて高発現していることが明らかになった。siRNA による UBE2S の抑制はアクチン骨格と接着斑の崩壊を誘導した。興味深いことに、インテグリンを介したシグナル変換に重要な FAK の 397 番目チロシンのリン酸化が、UBE2S 抑制によって激減した。我々はまた UBE2S の抑制は乳がん細胞の移動、浸潤、非足場依存的増殖といった悪性度を抑制することを見出した。我々の結果は UBE2S が乳がん治療の標的となる可能性を示唆している。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. UBE2S と UBE2C はユビキチン化する酵素である。UBE2C が標的タンパク質のユビキチンに結合すると UBE2S は分解のためのユビキチン鎖の延長を誘導する。最近の研究から UBE2C は乳がんで過剰発現していることが明らかとなっている。本研究で我々は UBE2S もまた乳がんで過剰発現していることを見出した。私はこれら 2つのタンパク質はおそらく乳がんを悪性化させる同一経路を共有していると考えている。さらに UBE2S のプロモーター領域は低酸素反応因子含んでおり、UBE2S 発現は低酸素によって誘導される。これもおそらく乳がんにおける UBE2S の過剰発現の原因である。
2. 私は他のタンパク質の発現も確認した。その中で FAK のリン酸化が UBE2S の欠損で激減した。そのため私は FAK に着目した。
3. UBE2S のノックアウト動物に関する情報は何も持っていない。
4. ご指摘感謝する。わたしもまた UBE2S 機能を阻害するための新規物質を得るためには動物実験など、さらなる実験を行う必要があると考えている。
5. 特異的である。
6. それを知るためには質量分析をする必要があり、現在私は UBE2S の標的候補の情報を持っていない。しかしがん抑制タンパク質、接着関連タンパク質、ピンキュリンを接着斑に集めるタンパク質などは標的になりえるのではないかと考えている。
7. それは我々がどのようなタイプの分子を得るかによる。もしがん抑制因子を得た場合、私は初めにどのようにそのタンパク質を安定化させるかを考える必要がある。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	Khondker Ayesha Akter
試験担当者	主査	木村 宏  荒川 直幸  加藤 昌志 		
	指導教員	千賀 威 		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. なぜ UBE2S は乳がんで高発現しているのか？そのメカニズムを説明できるか？ 2. 非常にたくさんのタンパク質がアクチン骨格形成に関与している。なぜあなたは FAK に焦点を当てたのか？他のたんぱく質は確認したのか？ 3. UBE2S ノックアウト動物の情報を何か知っているか？ 4. UBE2S の機能を抑制するための新規物質や薬に研究を展開するためには、発生組織の機能に与える効果を知ることが重要である。 5. UBE2S は FAK の 397 番目のチロシン特異的に影響を与えるのか？それは特異的なのか？ 6. UBE2S の標的候補を知っているのか？何か情報はあるのか？ 7. UBE2S を抑制できる分子が同定できたならば将来どのような実験を計画する？ <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腫瘍生物学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				