

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 刘 卓然

論 文 題 目

TTF-1/NKX2-1 binds to DDB1 and confers replication stress resistance to lung adenocarcinomas

(TTF-1/NKX2-1 は DDB1 に結合し、肺腺癌に複製ストレス耐性を付与する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

高橋雅英 


名古屋大学教授

委員

門松健治 


名古屋大学教授

委員

清井 仁 

名古屋大学教授

指導教授

高橋 隆 

論文審査の結果の要旨

TTF-1 (別名 NKX2-1) は肺の発生及び生理機能に必須な転写因子である。我々を含む 4 つのグループはこれまでに、TTF-1 が肺腺がんの一部で高発現あるいはコピー数の増加を伴うことや、ROR1 や LMO3 といった遺伝子の転写活性化を通じてリネジ サバイバルがん遺伝子として働くことを明らかにしてきた。今回私たちは、TTF-1 の分子機能を明らかとするために、TTF-1 結合たんぱく質の網羅的プロテオミック解析を行い、ユビキチン化経路タンパク質 DDB1 と結合することを見出した。TTF-1 は、DDB1 とその標的タンパク質である細胞周期チェックポイント因子 CHK1 との結合を抑制し、CHK1 のユビキチン化と分解を減少させるとともに、pCHK2 と γ H2AX レベルを抑制した。がん細胞は活発な細胞増殖能及び DNA 複製活性を有するため、高度な DNA 複製ストレスを伴う。これに対して、TTF-1 発現は CHK1 たんぱく質の安定化を通じて DNA 複製ストレスを緩和し、DNA 複製ストレスに起因する 2 本鎖 DNA 切断および細胞死を防いでいると考えられた。私たちの研究は、TTF-1 が転写活性以外の機能を通じて発がん促進する新規機序を明らかにすると共に、がん細胞における DNA 複製ストレス制御の一例を示すものである。

本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1 Cul4A ユビキチンリガーゼ複合体はアダプタータンパク質 DDB1 を介して CHK1 ユビキチン化を行う。我々の IP-SWATH-MS 解析結果は、DDB1 同様、Cul4A タンパク質を含んでいた。しかしながら、抗 TTF-1 抗体を用いた免疫沈降法では Cul4A タンパク質の沈降は観察されず、現在のところ TTF-1 が Cul4A ユビキチンリガーゼ複合体全体と結合するかどうかについては確証が得られていない。今後のさらなる研究が必要である。
- 2 IP-SWATH-MS 解析結果では、TTF-1 と CHK1 が直接複合体を形成する証拠は得られなかった。この結果も含め、私たちは TTF-1 と CHK1 が DDB1 と拮抗的に結合するモデルを考えている。
- 3 Hydroxyurea および 5-FU は肺がん治療に用いられていない。しかし、5-FU 前駆体およびウラシルを含有する UFT は広く臨床で肺腺がん治療に用いられている。従って、本研究は将来的に臨床肺がん治療に役立つ可能性がある。

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	刘卓然
試験担当者	主査	高橋雅東 門松俊 青井 仁		
	指導教授	高橋 隆		
<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. TTF-1はDDB1を含むユビキチンリガーゼ複合体全体と結合するのか、それともDDB1とのみ結合するのか。 2. DDB1はTTF-1と結合するのであれば、CHK1とTTF1も結合をするのか。 3. 研究で用いられているhydroxyurea あるいは 5-FUは臨床でも肺がん治療に用いられているか。 <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、分子腫瘍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>				