

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 尾関 奏子

論 文 題 目

FAM98A is localized to stress granules and associates with multiple stress granule-localized proteins

(FAM98A は stress granule に局在し、他の stress granule 局在タンパクとも結合している)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木 打 亮 

名古屋大学教授

委員

勝 野 雅 央 


名古屋大学教授

委員

岡 島 徹 也 

名古屋大学教授

指導教授

西 脇 公 俊 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2



Stress granule (以下 SG) は様々なストレスにより誘導される細胞質内構造体であり、その構成には Low complexity 領域 (LC 領域) を持つ様々なタンパク質が関与していると報告されている。本研究ではタンパク質 FAM98A が様々なストレス刺激後に SG に局在し、p-body にはしないこと、局在には LC 領域の C 末端を介していることを示した。また、2 種類の配列の siRNA を使用した FAM98A のノックダウンにより SG の形成が低下したことから、FAM98A は SG 形成に関与していることが示された。最後に SG に局在すると既に報告されているタンパク質、DDX1 (DEAD box helicase 1)、ATXN2 (ataxin 2)、ATXNL2 (ataxin 2 like)、NUFIP2 (FMR1 interacting protein 2) と FAM98A との結合していることを示した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. FAM98A の SiRNA トランスフェクションした後にヒ素刺激を行って SG を形成し、4 種類のタンパク質の局在を確認すると、ATXN2、ATXNL2、NUFIP2 は SG に局在するが、DDX1 は局在しなかった。この実験より、FAM98A との結合において、DDX1 は他のタンパク質と異なる結合をすることが示され、DDX1 が SG の形成において重要な役割を担っている可能性がある。SG を構成するタンパク質同士の結合の更なる解析が、ストレス応答、癌細胞の増殖、神経変性疾患の解明につながっていくと思われる。
2. SG は癌細胞の耐性獲得に影響していると言われている。抗癌剤というストレスに対して、ストレス顆粒を形成することによって癌細胞のアポトーシスを回避する、つまり抗癌剤に対する耐性を持つ可能性がある。
FAM98A は卵巣癌、子宮癌のセルラインで多く発現していることがわかっているが、生体での役割に関して報告はない。
3. シクロヘキシミドは翻訳の過程でリボソームの合成を阻害することによりタンパク合成阻害するので、RNA 発現の過程に影響を及ぼさない。今回の実験では RNA 発現を阻害したのではなく、RNA に結合しているタンパク質 FAM98A の合成が阻害されている。

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	尾関奏子
試験担当者	主査	木村 宏		副査 ₁
				勝野 雅央
	副査 ₂	岡島 徹也		指導教授
				西脇 公俊
(試験の結果の要旨)				
<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. FAM98A と DDX1 との結合の機能的な意義について 2. ストレス顆粒およびFAM98Aの癌細胞での役割について 3. シクロヘキシミドの阻害効果について <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、麻酔・蘇生医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>				