

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 大塚 基之

本研究はC型肝炎ウイルス（HCV）の産生する蛋白が、p53の機能に与える影響を検討し、コア蛋白によるp53の機能増強とその機序について解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 一過性にC型肝炎ウイルスの各蛋白を培養細胞内に発現させる系を用い、p53の結合配列を持つレポータープラスミドを使用したルシフェラーゼアッセイを行った。その結果、調べたHCV蛋白のなかでコア蛋白のみがp53の機能を活性化した。実際に、p53の標的遺伝子であるp21の蛋白発現量もコア蛋白存在下では増加していた。
2. コア蛋白は、ゲルシフトアッセイにてp53のDNA結合能を増強した。さらに、酵母のGAL4-UASを用いたp53の転写活性化能の変化をレポーターアッセイで検討すると、コア蛋白にはp53の転写活性化能増強作用もあることが示された。
3. コア蛋白はp53のC端側と結合した。更に、基本転写因子の構成ユニットであるTAF28とも結合した。

以上、本論文はC型肝炎ウイルス蛋白が、p53機能に与える影響について検討し、コア蛋白がp53蛋白およびTAF28と結合し、p53のDNA結合能と転写活性化能を増強することでp53機能を高める新たな作用を明らかにしたこと

から、学位の授与に値すると考えられる。

尚、審査会時点から、論文の内容中、以下の点が改訂された。

1. 「容量依存性」、「責任領域」、「蛋白」など 審査の際に指摘された言葉の使い方の誤りについて 訂正した。
2. コア蛋白質の核内移行部位の欠質変異体が、p53 の機能を増強しない点については、核移行が無くなるために p53 の機能を増強しなくなるのであろうとする旨、discussion の項で強調すると共に、「細胞質における間接的なはたらきも有るかも知れない」という旨の記載を削除した。
3. Figure と Figure legend を同じページにおさまるように 記載しなおした。
4. コア蛋白質と p53 との「直接結合」の「直接」を削除した。
5. 統計処理について、「コントロールの値は 1 ± 0 とした」という記載を追加した。