

## 審査の結果の要旨

氏名 竹田昌史

本研究は TGF $\beta$  superfamily の強力な転写抑制因子である c-Ski の転写抑制機構を解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. c-Ski は TGF $\beta$  シグナルにおいては Smad3, Smad4 両方と、BMP シグナルにおいては Smad4 のみと結合し、標的遺伝子に HDAC を recruit することによって、転写を制御する。
2. c-Ski の第 181 配列に 4 つのアミノ酸を新たに挿入した変異体である c-Ski (ARPG) は Smad4 と結合しない。その結果、c-Ski (ARPG) は BMP シグナルを抑制せず、TGF $\beta$ /activin シグナルだけを選択的に抑制する。
3. TGF $\beta$  シグナルにおいて c-Ski が Smad 複合体と結合する際、ヘテロマー形成を阻害せず、むしろ Smad 間の結合を強固にする。

以上、本論文はこれまで未解明に等しかった c-Ski の BMP シグナル抑制機構を解析し、TGF $\beta$  シグナルの抑制機構についても新たな検討を加えた。さらに BMP シグナルを抑制せず TGF $\beta$ /activin シグナルだけを選択的に抑制する変異体を見いだした。この変異体は TGF $\beta$ /activin シグナルと BMP シグナルを個別に解析するための重要なツールの一つとなることが予想され、TGF $\beta$  superfamily の機能解明に重要な貢献をなすと考えられる。従って、本論文は学位の授与に値するものと考えられる。