

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 浅岡 良成

本研究は、プロテオミクスの手法を用いて、ヘッジホッグシグナルにおける転写因子 Gli の新規結合因子を同定し、その生物学的意義について検討を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. MEF タグ法による **affinity purification** の手法と質量分析計を用いて、ヘッジホッグシグナルの転写因子 Gli1 の新規結合因子として 14-3-3 を見出した。
2. Gli1 の 640 と 659 番目のセリンが 14-3-3 との結合部位であり、特に、640 番目のセリンはプロテインキナーゼ A によりリン酸化されることが結合に重要であった。
3. Gli2 および Gli3 も Gli1 と相同な領域で結合し、この部位もプロテインキナーゼ A によりリン酸化された。
4. 14-3-3 との結合は Gli2 において、細胞内局在に変化をおよぼすことなく、転写活性を抑制した。

以上、本論文では 14-3-3 がヘッジホッグシグナルの抑制性因子であることをはじめて示した。ヘッジホッグシグナルは発生における神経組織の構築や髄芽腫をはじめとした癌の発生に重要であるが、一方で、14-3-3 の isoform のひとつである 14-3-3 ϵ は脳の先天奇形をきたす症候群や髄芽腫で高頻度に欠失する領域に局在している。このため、今回の研究は発生異常や発癌の新たな機構の解明につながることを期待され、学位の授与に値するものと考えられる。

尚、審査会時点から、論文の内容について以下の点が改訂された。

1. 考察において、結果と重複している部分を省略した。
2. 考察に、今回の結果の臨床的意義として、上記の 14-3-3 ϵ の欠失による表現型の変化がヘッジホッグシグナルに関わる可能性を検討し、追加した。