

## 審査の結果の要旨

松本 陽子

本研究は子宮頸癌発癌の原因であるヒトパピローマウイルス(HPV)の癌蛋白である E6 が、発癌を促進するプロセスの一つとして p53 など複数の癌抑制蛋白を分解するメカニズムについて解析・検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. p53 や human scribble 等の癌抑制蛋白分解に関わる ubiquitin protein ligase は E6AP であることが明らかになっているが、分解標的蛋白の一つである hDlg の分解に関わる ubiquitin protein ligase は明らかにされていなかった。本研究により、p53 等の標的蛋白同様、hDlg の分解に関わる ubiquitin protein ligase は E6AP 単独であることが示された。
2. 癌蛋白 E6 による新規の分解標的癌抑制蛋白として、乳癌細胞で高頻度に欠失が認められる 8 番染色体短腕 21 に存在する *dbc-1*(deleted in breast cancer 1)遺伝子産物である DBC-1 を同定した。E6 による DBC-1 の分解は in vitro, in vivo 共に認められ、p53 等と同様に DBC-1 の分解には ubiquitin proteasome system の関与が示された。また、DBC-1 の分解に関わる ubiquitin protein ligase も E6AP であることが強く示唆された。
3. DBC-1 は caspase による修飾でアポトーシス関連癌抑制蛋白としての機能が活性化されると考えられており、本研究でも HPV 陰性の癌細胞株にアポトーシス誘導型の細胞傷害を起こし、DBC-1 の局在の変化を解析した。その結果 HPV E6 癌蛋白および E6AP による DBC-1 の分解は、ミトコンドリアで起こるアポトーシス経路を阻害することで子宮頸癌の発生に関与し

ている可能性が示された。

以上、本論文は、子宮頸癌の原因である HPV の発癌のプロセスにおいて E6 が細胞内の蛋白分解システムである ubiquitin proteasome system を利用して ubiquitin protein ligase である E6AP と標的蛋白と結合し、ターゲットを分解する機構のさらなる解明を進めた。本研究は hDlg 分解に関与する ubiquitin protein ligase が E6AP 単独であることを示し、アポトーシス実行のプロセスに関与する DBC-1 を新規の分解標的蛋白として同定しており、ウイルスが原因となる発癌メカニズムの解明に貢献をなすものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。