

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 ムハマド イシュティアーク
(Muhammad ISHTIAQ)

足場を除くと、細胞はG1期に停止し、同時に複製開始因子 Cdc6 タンパクの分解がおこる。本研究は、セリンプロテアーゼの安定阻害剤として開発された小分子化学物質 AEBSF が Cdc6 タンパクの分解を阻止する機構の解明を試みたもので、下記の結果を得ている。

1. AEBSF による処理で、G1期で働き Cdc6 を壊す APC/C^{cdh1} ユビキチンリガーゼの基質認識サブユニットである Cdh1 の発現が著しく抑制される。
2. Cdh1 の発現抑制は、転写抑制による。
3. AEBSF による Cdh1 の発現抑制は、リポーターを繋いだプロモーターアッセイ系でも観察される。
4. Cdh1 遺伝子のコアプロモータは、AEBSF に対して感受性を示さない。
5. Cdh1 プロモータに存在する既知の各エンハンサーについて、置換変異を行い検討したところ、転写開始点の 293 塩基上流の Sp1 配列と重なり合う配列が、AEBSF に対する感受性を示すのに必要であることが判明した。
6. この配列を認識する哺乳動物の転写因子は知られていない。

以上、本論文はセリンプロテアーゼの安定阻害剤として開発された AEBSF の全く新しい標的分子と作用機構を明らかにした。これまで多数の報告がある AEBSF による細胞死抑制効果の作用機構の解明にも新たな突破口を開く極めてオリジナリティーの高い研究であると評価でき、学位の授与に値するものと考えられる。