

[過程-2]

審査の結果の要旨

氏名 中島 慶治

本研究は、骨形成に必須である転写共役因子 **Cbfb** (core binding factor β) の転写因子 **Runx2** (Runt-related transcription factor 2) による蛋白安定化がどのようなメカニズムでおこなわれるかの解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. **Cbfb** 蛋白がユビキチンプロテアソーム系で分解

ユビキチンプロテアソーム系は種を超えて高度に保存された経路で、生体内の数多くの生体機能に重要な ATP 依存的蛋白質分解経路であり、最も重要な選択的蛋白質分解システムの一つである。この経路に関与する 3 つの酵素 (E1, E2, E3) のうち、特に E3 は基質特異的であるため、その同定が非常に重要である。今まで、**Runx2** 蛋白がユビキチンプロテアソーム系で分解され、E3 リガーゼに関する報告は多く存在するが、**Cbfb** 蛋白がユビキチンプロテアソーム系で分解される報告や E3 リガーゼに関する報告は未だない。本研究から **Cbfb** 蛋白がユビキチンプロテアソーム系で分解されることが初めて明らかとなった。

2. **Runx2** により **Cbfb** 蛋白が安定化

先行研究において、**Cbfb** を導入することにより **Runx2** 蛋白安定化が示されているものの、**Cbfb** ノックアウトマウス細胞に **Cbfb** を導入して **Runx2** 蛋白発現を比較するレスキュー実験などの評価までは行われていない。本研究では **Cbfb** ノックアウトマウス細胞に **Cbfb** をレスキューすることで、内因性の **Runx2** 蛋白発現を回復させることまでも確認できた。また、**Runx2** ノックアウトマウス細胞に **Runx2** をレスキューすることで、内因性の **Cbfb** 蛋白発現を回復させることができた。**Runx2** 蛋白安定化のためには **Cbfb** が重要であり、**Cbfb** 蛋白安定化のためにも **Runx2** が重要であることが初めて明らかとなった。

3. **Runx1** や **Runx3** など他の **Runx** ファミリーでも **Cbfb** 蛋白が安定化

これまでに **Runx1** は急性骨髄性白血病 (AML)、**Runx3** は胃がんの原因遺伝子であるという報告がある。**Runx1** や **Runx3** 蛋白安定化を介して急性骨髄性白血病や胃癌の制御にも関与しているのではないかと推測できる。今後、蛋白安定化を介した発症の詳細な制御メカニズムの解析をおこなうことによ

り、骨疾患のみならず、幅広い疾患の治療法の開発にも貢献できると考えられる。

以上、本論文は骨形成シグナルを効率化・最適化することにより、より効率的な骨再生システムの基盤となる。これは今後の骨再生医療の発展に寄与するものであり、学位の授与に値するものと考えられる。