



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬科学）
報告番号	甲第 1503 号
学位記番号	第 309 号
氏名	宮嶋 ちはる
授与年月日	平成 27 年 7 月 27 日
学位論文の題名	細胞がん化と免疫反応におけるスキャフォールドタンパク質 TRB1 の生理機能の解析
論文審査担当者	主査： 平嶋 尚英 副査： 林 秀敏，服部 光治，長田 茂宏，井上 靖道

氏名	みやじま ちはる 宮嶋 ちはる
学位の種類	博士（薬科学）
学位の番号	薬博第 309 号
学位授与の日付	平成 27 年 7 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	細胞がん化と免疫反応におけるスキャフォールドたんぱく質 TRB1 の生理機能の解析  (主査) 教授 平嶋 尚英
論文審査委員	(副査) 教授 林 秀敏・教授 服部 光治・准教授 長田 茂宏  准教授 井上 靖道

#### 論文内容の要旨

本論文では pseudokinase TRB1 が持つ腫瘍の発生・増殖に対する機能と免疫応答を正に制御する機能を明らかにした。乳がん細胞株 MCF7 細胞において、細胞ストレス存在下、TRB1 はヒストン脱アセチル化酵素 HDAC1 と協調的に代表的ながん抑制遺伝子産物 P53 の脱アセチル化を促進し、P53 の DNA 結合能を抑制することで標的遺伝子の発現を負に制御し、細胞のがん化・増殖を促進することを明らかにした。さらに、TRB1 ががん幹細胞マーカー CD44 の転写活性化に関与し、細胞内の活性酸素種を抑制することにより、がん幹細胞の生存維持に寄与することが示唆された。また、免疫応答において、TRB1 が HDAC1 と転写因子 NFAT2 の相互作用を抑制し、NFAT2 による IL-2 の転写活性化を促進させることが明らかになった。本研究により、新たに腫瘍や免疫応答における TRB1 の多彩な細胞内シグナル制御機構が示された。

#### 論文審査の結果の要旨

がんの発生、および免疫応答の調節において、TRB1 という新規タンパク質がどのように作用しているか、細胞レベル、分子レベルの解析を行った。これらの成果について、公開発表会（4月14日）、主査・副査の先生との個人面談（6月15日）、最終審査会（7月2日）で発表し、総合的に判断して、学位授与に値するとした。