

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	MKRN2 is a novel ubiquitin E3 ligase for the p65 subunit of NF- B and negatively regulates inflammatory responses
著者(和文)	ShinChanyoung
Author(English)	Chanyoung Shin
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10593号, 授与年月日:2017年6月30日, 学位の種別:課程博士, 審査員:徳永 万喜洋,桑 昭苑,山口 雄輝,木村 宏,川上 厚志,田中 貴志,十川 久美子
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10593号, Conferred date:2017/6/30, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	申 纂 映 (Shin Chanyoung)	
論文審査 審査員		氏 名	職 名	氏 名	職 名
	主査	徳永 万喜洋	教授	木村 宏	教授
	審査員	十川 久美子	東北大学・研究支援者	川上 厚志	准教授
		糸 昭苑	教授	田中 貴志	理化学研究所・チームリーダー
	山口 雄輝	教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は英文で書かれ、「MKRN2 is a novel ubiquitin E3 ligase for the p65 subunit of NF- κ B and negatively regulates inflammatory responses (NF- κ B・p65 サブユニットに対する新規 E3 ユビキチンリガーゼ MKRN2 による炎症反応抑制機構の解析)」と題し、4 章から構成されている。

第 1 章「Introduction」では、自然免疫における生体防御反応として炎症性転写因子 NF- κ B の活性化が重要であると説明している。さらに過度の炎症反応は、生体に大きいダメージを与えるため、NF- κ B の活性化を抑制する機構も備えて慎重に制御されることが必要であると指摘している。過度の炎症反応を防ぐ働きの一つとして、PDZ ドメインと LIM ドメインを有するタンパク質である PDLIM2 が、活性化されて核内移行した NF- κ B を核内で分解する機構があることを述べている。さらに、ユビキチンリガーゼである PDLIM2 が NF- κ B をユビキチン化を介して分解する作用について概説し、本研究の目的と意義について述べている。

第 2 章「Identification of PDLIM2-Interacting Proteins using Yeast Two-Hybrid Screening」では、PDLIM2 と結合しうるタンパク質酵素の探索法として、三葉構造の接合子を形成させて選抜する手法の Yeast two hybrid 法を用い、複数の候補タンパク質を見いだしている。

第 3 章「MKRN2 is a Novel Ubiquitin E3 Ligase for p65 Subunit of NF- κ B, Negatively Regulating Inflammatory Responses」では、PDLIM2 と結合しうるタンパク質候補から、MKRN2 は、RING フィンガードドメインを有することから、ユビキチンリガーゼとして NF- κ B を分解する作用があると予測し、免疫沈降法により MKRN2 を解析対象に絞り込んだことが記述されている。

次に、MKRN2 が NF- κ B のサブユニットの一つである p65 と結合し、NF- κ B の活性を抑制することを確認している。MKRN2 の変異体を用いたウェスタンブロッティングによる解析の結果、RING フィンガードドメインが p65 のユビキチン化に関与していることを示している。これらから、MKRN2 も NF- κ B に対するユビキチンリガーゼであり、NF- κ B をユビキチン化して分解することを明らかにしている。

さらに、NF- κ B を分解する反応において、MKRN2 と PDLIM2 の二つのユビキチンリガーゼがどのように働くかを検討している。MKRN2 を欠損させた細胞においては、PDLIM2 が NF- κ B をユビキチン化・分解する反応が著しく低下することから、PDLIM2 が正常に働くためには MKRN2 の存在が必要であることを示している。さらに、MKRN2 と PDLIM2 の両者の共存下では、それぞれ単独の場合と比べ、より効率的に NF- κ B をユビキチン化・分解することを示している。これらのことから、MKRN2 と PDLIM2 が協調的に p65 に作用し、NF- κ B のユビキチン化による効率的な分解を実現していると結論づけている。

また、MKRN2 をノックダウンした樹状細胞を、リポ多糖で刺激して炎症性サイトカイン産生量を測定し、MKRN2 を欠損させると p65 で誘導される炎症性の反応が増加することを RT-PCR により示している。このことから、MKRN2 が炎症反応制御に重要な役割を果たしていることを明らかにしている。

第 4 章「総括」では、以上の結果をまとめるとともに、PDLIM2 が仲介する NF- κ B 活性化抑制経路における MKRN2 に関わる本発見が、炎症性疾患や自己免疫疾患における主要な機構である炎症反応抑制において重要な知見であることを基に、今後の展望を述べている。

これを要するに、本論文は、新規ユビキチンリガーゼである MKRN2 が、PDLIM2 と協調的に作用して、炎症性転写因子 NF- κ B の活性化を制御していることを明らかにし、さらにその機能の解明に重要な知見を与えており、工学上貢献するところが大きい。よって本論文は博士 (工学) の学位論文として十分な価値があるものと認められる。