OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	CyclinG1-derived ELAS1 peptide promotes cancer cell apoptosis via stabilization and activation of p53
Author(s)	大野, 将一
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/52237
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

〔　題　　名　〕

CyclinG1-derived ELAS1 peptide promotes cancer cell apoptosis via stabilization and activation of p53
(CyclinG1-PP2A B'γ複合体の結合を阻害するELAS1ペプチドはp53の安定化と活性化を介して、がん細胞をアポトーシスへ誘導する)

学位申請者　　大野　将一

Since chemoradiotherapy (CRT) at present is inefficient, novel chemicals useful for effective CRT are required. I propose here that ELAS1 peptide that inhibits the interaction between Cyclin G1 (CycG1) and B'γ subunit of protein phosphatase 2A (PP2A) is a good candidate for effective CRT. CycG1 harbors ELA (EGF/ErbB-like autophosphorylation) motif at the C-terminus, associates with B'γ through ELAS1 (ELA+six amino acid 1) domain and functions as a recruiter of PP2A to the target protein. ELAS1 peptide (29aa) corresponding to ELAS1 domain inhibits their association competitively, thereby hampering the PP2A holoenzyme to its dephosphorylation targets. Doxycycline (Dox)-induced overexpression of Myc-ELAS1 caused apoptosis in human osteosarcoma (U2OS) cells after γ-irradiation; this is primarily due to ELAS1-mediated insufficient dephosphorylation of its targets, Mdm2-pT218 and p53-pS46. Incorporation of ELAS1 peptide into U2OS cells also showed similar apoptotic effects. Notably, only 1/10 dosage of γ-irradiation was sufficient to cause apoptosis in Myc-ELAS1 expressing U2OS cells compared with Myc-vector expressing cells. Moreover, administration of chemicals that induce DNA double-strand break (DSB), camptothecin (CPT) or irinotecan, to Myc-ELAS1 expressing U2OS cells also caused efficient apoptosis with only 1/100 (CPT) or 1/5 (irinotecan) amounts of drugs compared with Myc-vector expressing cells. Moreover Cy5-ELAS1 peptide also inhibited the association intensively and caused apoptosis following irradiation. Taken together, ELAS1 may serve as a starting material for the drug design of ELAS1-mimetic chemicals useful for efficient CRT.

様式7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名	（　大野　将一　）		
	(職)	氏　名	
論文審査担当者	主 査	教授	野島　博
	副 査	教授	三木 裕明
	副 査	教授	吉森 保
	副 査	教授	高倉 伸幸

論文審査の結果の要旨

申請者は、研究室のテーマから創薬ターゲットのタンパク質複合体=Cyclin G1とPP2A B'γに着目し、高い抗腫瘍効果を持ち、副作用を最小限に抑えたペプチド分子標的薬を創ることを研究の目的として、ペプチドの分子作用基序を解明する研究を論文にまとめている。Cyclin G1 (CycG1)は脱リン酸化酵素のPP2A B'γ (B'γ) と結合し、脱リン酸化の標的へと運ぶ機能が報告されている。その脱リン酸化の標的はMdm2とp53であり、Mdm2のp53分解能を増加させ、p53依存的な細胞死の不活性化を引き起こす。新たに発見されたCycG1由来のELAS1ペプチドは、CycG1-B'γの結合を阻害し、それによってp53の安定化とp53依存的な細胞死の活性化を誘導し、癌細胞を死滅させる効果があることが明らかとなった。また、種々の実験により、この仮説を強める実験を行っている。加えて、この研究はOncogene誌にアクセプトを受けており、外部からの評価を受けていること、そして、新規の抗癌剤の開発につながる興味深い成果であると判断され、学位を取得にするに十分であると認める。