



Title	PIH1D1 Interacts with mTOR Complex 1 and Enhances Ribosome RNA Transcription
Author(s)	鎌野, 優弥
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/52368
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

氏名 (鎌野 優弥)

論文題名

PIH1D1 Interacts with mTOR Complex 1 and Enhances Ribosome RNA Transcription
(PIH1D1はmTOR複合体1との相互作用を介してリボソームRNAの転写を促進する)

論文内容の要旨

近年、我が国において、高エネルギー・高カロリーの食事摂取といった生活様式の欧米化に伴う乳癌の罹患患者数の増加は顕著であり、2000年以降、罹患患者は女性のがんの第一位となっている。また、乳癌は原発巣の治療後も20-30%では転移・再発がみられる癌であり、転移・再発のリスクを少なくする治療法が広く研究されている。

がん細胞は正常細胞と比較し、様々な特徴を有している。大きな特徴として、いびつな細胞形態やアポトーシスの回避、細胞の浸潤に伴う遠隔組織への転移、異常な細胞増殖が挙げられる。がんの浸潤転移や細胞増殖は非常に複雑な生物学的過程を経ることから、そのメカニズムの解明やそれに関わる遺伝子の同定が、がん研究の中でも最も遅れている分野の1つである。細胞の成長は、細胞増殖に必要な過程で、細胞の成長にはリボソームにおけるタンパク質の合成が重要であることが知られている。それゆえ、タンパク質合成を阻害することは、がん抑制に有効な手段であると考えられるが、そのメカニズムは十分に分かっていない。

リボソームにおけるタンパク質合成にはmTORの関与が報告されている。mTORは細胞増殖に関わるmTOR複合体1と細胞死に関わるmTOR複合体2を構成している。また、RT2P複合体がmTORの調節に関わっていることが知られている。PIH1D1はR2TP複合体の主要な構成成分であり、mTORの調節に関与していることが示唆されるが、その機能は不明な点が多い。

本研究ではPIH1D1がmTORを介したrRNA転写に関わっている可能性について着目し、mTORの調節におけるPIH1D1の働きを明らかにすることを目的に実験を行った。

本研究の結果より、PIH1D1がmTOR複合体1の構成成分であるRaptorと結合し、mTOR複合体2の構成成分であるRictorと結合しないことを明らかにした。また、乳癌細胞株であるMCF-7細胞内におけるPIH1D1の抑制は、mTOR複合体1の解離を惹起し、mTOR複合体1の活性を指標するS6Kのリン酸化を抑制すること、rRNAの転写を抑制すること、さらに、mTOR複合体2には影響を与えないことを示した。また、PIH1D1が多く発現している乳癌細胞株において高発現していたことを合わせて示した。これらのことから、PIH1D1が乳癌において、mTOR複合体1の機能を調節する重要な役割があることが示唆される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (鎌 野 優 弥)	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教授 矢谷 博文
	副 査 教授 阪井 丘芳
	副 査 准教授 大倉 正也
	副 査 講師 山田 聡
論文審査の結果の要旨	
<p>本審査に用いた鎌野優弥君の論文は、乳癌細胞における PIH1D1 と mTOR の関係を見出し、PIH1D1 の新たな機能について十分に検討している。これらの結果は、今後の抗癌剤開発に大いに貢献するものであると考えられる。よって、博士（歯学）の学位論文として価値のあるものと認める。</p>	