The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	NFκB 信号伝達におけるBmi1の機能解析
Author(s)	小林, 翔平
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59364
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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

【87】

氏　　名	小　林　翔　平（こばやし　しょうへい）
博士の専攻分野の名称	博　士（理学）
学　位　記　番　号	第　２５４５２　号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 3 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第４条第１項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学　位　論　文　名	**NF κ B 信号伝達における Bmi1 の機能解析** (Bmi1, a polycomb group protein, is critical for NFkB signaling via directly regulating IkBa ubiqutination.)
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　岩井　一宏 （副査） 教　授　宮坂　昌之　　教　授　米田　悦啓　　准教授　村上　正晃

論 文 内 容 の 要 旨

これまで、当研究室ではMHC class2拘束性自己免疫疾患の発症機構について研究を行ってきた。用いてきた疾患モデルは、IL-6 信号伝達のSOCS3 によるネガティブフィードバック機構を欠損した動物モデル、F759 マウスに発症するリウマチ様関節炎と多発性硬化症モデルの実験的脳脊髄炎である。最近、両モデルの病気の発症に重要な、間葉系細胞での炎症性ケモカインの過剰な発現機構、IL-6アンプを発見した。IL-6アンプはNFκBと STAT3の同時活性化によって惹起される。当研究室では、MHC class2拘束性自己免疫疾患の発症機序の解明や治療法の確立に貢献することを目的にIL-6アンプを制御している新たな分子を同定を試みている。これまでに約75,000個のshRNA搭載レンチウイルスを用いたゲノムワイドなスクリーニングを行い、個々の遺伝子の欠損により、IL-6アンプを促進する遺伝子、約1,000個を同定した。本研究では、これらの遺伝子の中から欠損によってIL-6アンプ の抑制が顕著に見られた Polycomb group ring finger 4, B lymphoma Mo-MLV insertion region 1 homolog (Bmi1) について詳細に解析を行ったので報告する。

Bmi1 はPolycomb group に属する癌遺伝子の一種で、PRC1 複合体を構成してヒストンのユビキチン化を促進し、クロマチンの構造を制御することによって標的遺伝子の転写を抑制していることが知られている。これまでのBmi1 に関する研究では、このようなBmi1 の核内での機能について報告がされてきたが、細胞質での機能についての報告はなかった。

今回、私はBmi1 の細胞質における新たな機能として、Bmi1 がE3 ligase であるSCF 複合体に含まれること、さらに、サイトカイン刺激後のIκBαのK48 を介したポリユビキチン化を促進し、NFκB 信号伝達を正に制御している知見を発見した。また、実際にBmi1 の欠損によって、サイトカイン誘導性の関節炎が抑制されることも確認できたことからBmi1 がNFκB 信号を正に制御する新規の炎症誘導因子であると結論した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Bmi1 はPolycomb group に属しており、PRC1（Polycomb group repressive complex 1）と呼ばれるユビキチンリガーゼ複合体を構成し、ヒストンをユビキチン化することで転写抑制を担っていることが知られている。申請者らは、Bmi1がIL-17A、IL-6の相乗効果でSTAT3、NFκBを活性化することでIL-6、ケモカインの過剰発現を惹起し、炎症を増悪させるIL-6アンプの制御に関わることを見出した。そこで本研究では、Bmi1のNFκB活性化における役割を検討した。その結果、Bmi1がNFκBの阻害タンパク質であるＩκＢαを識別してユビキチン依存的分解に導くSCF$^{\beta TrCP}$ユビキチンリガーゼ複合体 と結合し、ＩκＢαのユビキチン化に関与していることを明らかにした。Bmi1の転写調節以外の機能を発見は初めてであり、本学生が学位を受けるに値するものを認める。