

論文審査の結果の要旨

氏名 杉政 宏信

本論文は5章からなる。第1章は序論であり、本論の題材である long non-coding RNA、エピゲノム制御因子 UHRF1、及び E3 ユビキチンライゲース β -TrCP の概要が述べられている。さらに、本論文の目的と研究結果の大まかな流れが記述されている。第2章は材料と方法であり、本論で用いられた研究材料及び研究手法について述べられている。第3章は結果であり、研究結果が5つのパート (3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5) に分けられて記述されている。3.1 においては、大腸癌細胞の造腫瘍性に重要な long non-coding RNA (lncRNA) のスクリーニングと、lncRNA *UPAT* の発現を抑制した際の表現型及び遺伝子発現プロファイルの変化が述べられている。3.2 において、申請者は *UPAT* の結合タンパク質としてエピゲノム制御因子 UHRF1 を同定し、詳細な結合検証を行っている。3.3 においては、lncRNA *UPAT* が UHRF1 タンパク質を安定化することで大腸癌細胞の増殖と生存に寄与していることを示唆する結果が記述されている。3.4 において、申請者は UHRF1 をユビキチン化する E3 ユビキチンライゲースとして β -TrCP1 及び β -TrCP2 を同定し、*UPAT* が β -TrCP1 及び β -TrCP2 依存的な UHRF1 のユビキチン化を阻害していることを主張している。3.5 においては、UHRF1 の Lys-663 残基が β -TrCP2 によるユビキチン化を受けることを示唆する結果が述べられている。第4章は考察であり、第3章において得られた結果に対する考察及び昨今の関連文献について述べられている。第5章には本論文の結論が示されている。本論文において申請者は、大腸癌細胞の造腫瘍性に重要な lncRNA として *UPAT* を見出した。さらに申請者は、*UPAT* が β -TrCP1 及び β -TrCP2 による UHRF1 のユビキチン化と分解を阻害することにより、大腸癌細胞の増殖に寄与していることを明らかにした。本論文は、近年注目を浴びつつある lncRNA と罹患率・致死率ともに上昇傾向にある

大腸癌を結び付けたことから、新規性及び重要性に優れている。さらに、lncRNA が核内においてエピゲノム制御因子のユビキチン化と分解に関与しているという初の発見をしている点において、非常に新規性が高いと言える。本論文において申請者が見出した *UPAT-UHRF1* 経路は大腸癌治療における有望なターゲットである可能性が高いと考えられる。

なお、本論文は谷上賢端、栗本晶子、那須えみこ、武田泰子、岩崎恵、長嶋剛史、岡田眞里子、尾山大明、秦裕子、日吉雅也、北山丈二、川崎善博、秋山徹との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。