

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口	第 429 号	氏名	大塚 良
	甲口保 乙口 乙口保 口 修			
審査委員	主 査 野間 隆文 副 査 東 雅之 副 査 石丸 直澄			

題 目 C-terminal region of GADD34 regulates eIF2 α dephosphorylation and cell proliferation in CHO-K1 cells

(GADD34のC末端領域はCHO-K1細胞におけるeIF2 α の脱リン酸化および細胞増殖を調節する)

要 旨

虚血再灌流などのさまざまなストレス負荷により細胞が引き起こす反応の一つとして小胞体ストレス反応がある。その代表的な経路である真核細胞翻訳開始因子2 α サブユニット(eIF2 α)を制御する因子として増殖停止およびDNA損傷誘導性遺伝子ファミリー (Growth Arrest and DNA Damage-inducible gene family) のメンバーであるGADD34が知られている。本研究では、GADD34のC末端領域66残基を欠失した変異GADD34タンパク質をコードするQ525X突然変異遺伝子を有するチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-K1) 株を樹立し、この変異細胞および野生型/変異型GADD34プラスミドを導入した細胞を用いて、eIF2 α のリン酸化状態に及ぼす影響について検討した。またGADD34のグリコーゲンシンターゼキナーゼ3 β (GSK3 β) リン酸化およびWntシグナル伝達経路への関与を調べるとともに、細胞増殖に及ぼす影響についても検討した。

GADD34変異細胞ではeIF2 α のリン酸化レベルがCHO-K1野生型細胞に比較して、タプシガルギンによるストレス負荷時/非負荷時ともに高かった。変異型GADD34プラスミド導入細胞においても、野生型プラスミド導入細胞と比較してストレス負荷時/非負荷時ともにeIF2 α 脱リン酸化機能が大きく低下していた。またGADD34はCHO-K1細胞におけるGSK3 β およびWntシグナル伝達経路の調節機能を有していないことが示された。GADD34の細胞増殖に及ぼす影響では、GADD変異細胞および変異型GADD34プラスミドを導入した細胞では、野生型と比較して、細胞増殖が亢進しており、これにはサイクリン依存性キナーゼインヒビター (p21) 発現が関与していると考えられた。

GADD34タンパク質のC末端領域はeIF2 α の脱リン酸化と細胞増殖に重要な役割を果たしているが、GADD34タンパク質自体はCHO-K1細胞のGSK3 β の脱リン酸化とWntシグナル伝達経路には関わっていない可能性が示唆された。

以上より、本研究はストレス応答の機序の解明に新たな知見をもたらし、歯学・医学の発展に寄与するものと期待できる。よって、本論文は博士 (歯学) の学位授与に値すると判定した。