| | |
|---|---|
| 氏名 | SEVİM IŞIK |
| 授与した学位 | 博　　士 |
| 専攻分野の名称 | 医　　学 |
| 学位授与番号 | 博甲第　２５９８号 |
| 学位授与の日付 | 平成１５年９月３０日 |
| 学位授与の要件 | 医学研究科病理系病態分子生物学専攻<br>（学位規則第４条第１項該当） |
| 学位論文題目 | The SUMO pathway is required for selective degradation of DNA topoisomerase II β induced by a catalytic inhibitor ICRF-193<br>（特異的阻害剤ICRF-193で誘導されるDNAトポイソメラーゼII β の選択的分解にはSUMO修飾経路が必要である） |
| 論文審査委員 | 教授　清水　憲二　教授　二宮　善文　教授　竹居　孝二 |

## 学位論文内容の要旨

ユビキチン様タンパク質 SUMO により修飾を受けるタンパク質のうちで，DNA トポイソメラーゼ（トポ）はその特異的阻害剤で SUMO 化が誘導されるという点で特異なものである．また，トポ毒と呼ばれる DNA 傷害作用をもつ一群の阻害剤はプロテアソームを介するトポの選択的分解を引き起こすことが知られている．これらの現象は SUMO 化と分解の間に何らかの関係があることを示唆するが，明確な結論は得られていない．我々は DNA を切断しないトポ阻害剤 ICRF-193 が II 型トポのアイソフォーム β のみを選択的に分解へ導くことを見いだした．この分解はプロテアソーム阻害剤 MG132 で阻害された．ICRF-193 で処理した細胞からトポ II β を免疫沈降し，この酵素に起こる修飾を経時的に解析すると，複数の修飾（SUMO-2/3，SUMO-1，ポリユビキチン化）が見られた．SUMO 結合酵素 Ubc9 遺伝子をノックアウトしたニワトリ DT40 細胞では，ICRF-193 によるトポ II β の分解が誘導されなかった．以上の結果により，タンパク質の選択的分解に SUMO. 修飾経路が関与することを初めて明らかにした．

## 論文審査結果の要旨

本研究は特異的阻害剤によるDNAトポイソメラーゼII（トポ）の分解に低分子ユビキチン様蛋白SUMOが関与していることを実証したものである。本研究者らはこれまでトポのSUMO化がその分解と関連するという示唆に基づき、詳細な分子細胞化学的検討を行なった結果、DNA分解を示さない特異的トポ阻害剤ICRF-193がトポIIのアイソフォームβ型のみを選択的に分解へと誘導することを発見した。この分解はプロテアソーム阻害剤MG132で阻害されたので、プロテアソームに依る分解であることが判明した。また、ICRF-193処理細胞からトポIIβを免疫沈降し、この酵素における修飾を経時的に解析するとSUMO化とポリユビキチン化が検出された。SUMO結合酵素Ubc9を条件欠失したニワトリDT40細胞ではICRF-193によるトポIIβの分解が誘導されなかったので、この過程にSUMO化が必須であると結論された。

以上のように、本研究は特異的阻害剤によるDNAトポイソメラーゼII（トポ）の特異的分解にSUMOが関与していることを初めて実証したもので、意義ある研究成果と認めた。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。