

論文審査結果の要旨

論文提出者	(氏名) 永 鳶 勝 之
論文審査委員	主 査 山 崎 純 印
	副 査 橋 本 修 一 印
	副 査 平 木 昭 光 印
論 文 題 目	Nutrient-induced FNIP degradation by SCF ^{β-TRCP} regulates FLCN complex localization and promotes renal cancer progression
(論文審査結果の要旨)	
<p>腎腫瘍を主徴とする Birt-Hogg-Dube 症候群の原因遺伝子群としての folliculin と FNIP から構成される複合体が mTORC シグナル活性を制御するメカニズムに関する結果及び考察から成る内容である。論文審査においては、主査並びに 2 名の副査が申請論文を精査した。論文提出者は、予備審査の公開発表会において、研究背景を明示しながら、得られた結果・考察に基づき的確に結論を導き出した。疑問点に対しては、論文提出者から適切な回答が得られた。</p> <p>本研究では、細胞外アミノ酸濃度の変化に伴って、カゼインキナーゼによりリン酸化を受けた FNIP2 が SCF 型ユビキチン-プロテアソーム系 SCF^{β-TRCP} を介して量的制御を受けることを初めて明らかにした。本学ならびに国内留学先で実施された、folliculin 複合体形成を明らかにしたタンパク相互作用解析、リソゾームでの FNIP と mTOR の局在のスイッチを明らかにした免疫細胞化学的解析、BHD モデル細胞を用いた腫瘍移植形成実験などによって、BHD 症候群による腫瘍形成における mTOR 活性化の機序を FNIP 分解機構によって明解に説明することができた。この成果は、低栄養環境下の腫瘍増殖機構において FNIP の量的制御が関与する可能性を示唆するとともに、腎腫瘍に対する新規の創薬標的を考える上で大変価値がある研究成果であると認められた。</p> <p>以上、詳細な審査を行なった結果、博士（歯学）の学位申請論文として価値有る業績と認められたので審査結果を合格とした。</p>	