

# 論文内容の要旨

論文提出者	(氏名) 永嶋 勝之
論文題目	Nutrient-induced FNIP degradation by SCF <sup><math>\beta</math>-TRCP</sup> regulates FLCN complex localization and promotes renal cancer progression
<p style="text-align: center;"><b>【研究目的】</b></p> <p>腎腫瘍、Fibrofolliculoma、肺嚢胞の3徴が知られる Birt-Hogg-Dube (BHD)症候群は、頭頸部では多発性皮膚丘疹を呈する常染色体優性の遺伝性疾患である。近年、BHD 症候群の原因分子群として Folliculin (FLCN)、FNIP1 及び FNIP2 から構成される FLCN 複合体が同定された。遺伝子改変動物の解析から、FLCN 複合体分子は癌抑制遺伝子であることが示唆されているが、その分子メカニズムは明らかではない。そこで今回、FLCN 複合体を構成する FNIP2 タンパク質の量的制御機構に着目し、その病態形成に対する分子メカニズムの解析を行った。</p> <p style="text-align: center;"><b>【材料および方法】</b></p> <p>① HeLa 細胞および 293T 細胞を用いて、生化学的手法を行い FNIP2 の量的制御機構の解析を行った。 ② 栄養状態の変化に伴う FLCN と mTOR の細胞内局在の変化を、リソソームマーカーである LAMP1 を指標に免疫染色法を用いて解析した。 ③ ヒト BHD 疾患モデル細胞 UOK257 腎腫瘍細胞を用いて、コロニー形成実験、腫瘍移植形成実験を行い腫瘍形成能の評価を行なった。</p> <p style="text-align: center;"><b>【結果】</b></p> <p>FNIP2 は細胞外の栄養環境の変化にとまらぬ、SCF<sup><math>\beta</math>-TRCP</sup>による量的制御を受けることが明らかになった。</p> <p>低栄養状態では FNIP2 の安定化に伴い、FLCN は LAMP1 と共局在していた。しかし、高栄養状態になると FNIP2 が不安定化するとともに FLCN は LAMP1 から解離し、mTOR と LAMP1 の共局在が誘導され、mTORC シグナルの活性化が認められた。また、安定化型 FNIP2 の導入により、高栄養状態においても FLCN の LAMP1 との共局在が保たれ、mTORC シグナルの活性化が抑制された。</p> <p>BHD モデル細胞を用いて、FNIP2 の量的制御機構の腫瘍形成における役割を検討したところ、FNIP2 の安定化は、腎腫瘍細胞の mTORC 活性を抑制するとともに増殖および遊走能を抑制し、腫瘍形成を抑制した。</p> <p style="text-align: center;"><b>【考察】</b></p> <p>本研究から、FNIP2 が SCF<sup><math>\beta</math>-TRCP</sup>による量的制御を受けていることが明らかになった。本制御機構は FNIP2 による FLCN 複合体のリソソーム局在化の足場の制御調節を果たしており、栄養依存的な mTORC シグナル活性を負に制御することが示唆された。また、FNIP2 の安定化は、腫瘍形成を負に制御することから、低栄養状態において増殖する腫瘍形成の分子制御機構の一つである可能性が示唆された。</p>	