

様式第5号(第9条関係)

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	伊東 史学
The HNF-1 $\beta$ -USP28 -Claspin pathway upregulates DNA damage-induced Chk1 activation in ovarian clear cell carcinoma			
(和訳) 卵巣明細胞癌において HNF-1 $\beta$ -USP28 -Claspin pathway は DNA 損傷によるChk1活性化を促進する			

### 論文内容の要旨

卵巣明細胞癌は、欧米に比べ日本人に有意に多く、その抗癌剤抵抗性により予後不良である。我々は以前、卵巣明細胞癌において、転写因子 HNF-1  $\beta$  は、細胞周期を司るチェックポイントキナーゼ 1 (Chk1) のリン酸化を促進することで、細胞周期の G2/M 期チェックポイントを停止させ抗癌剤耐性を得ていることを証明した。本研究は、転写因子 HNF-1  $\beta$  の下流因子を探索し、genotoxic stress や化学療法に対する抵抗性のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

HNF-1  $\beta$  高発現細胞株ではknockdown細胞株に比べ、Chk1のリン酸化を促進させるタンパクである Claspinが過剰発現していることが分かった。しかし、ClaspinのmRNA量はHNF-1  $\beta$  の有無により変化しておらず、Claspinの分解機構であるユビキチン化の差異によると考えられた。そのため、免疫沈降によりユビキチン化されたClaspinを検出し測定したところ、HNF-1  $\beta$  knockdown細胞株では、高発現株より過剰発現していた。つまり、HNF-1  $\beta$  はユビキチン化を阻害することでClaspinの過剰発現を誘導していると考えられた。また、ユビキチン化を阻害するプロテアーゼであるUSP28のタンパク量を測定したところ、HNF-1  $\beta$  高発現株ではknockdown株に比べ高発現しており、USP28を介してユビキチン化を阻害していることが明らかとなった。

つまり、卵巣明細胞癌は、転写因子HNF-1  $\beta$  が、USP28の過剰発現を介してユビキチン化を阻害し、Claspinの分解が抑制されることでChk1のリン酸化を促進し、細胞周期のG2/M期チェックポイントを停止させている。その結果、genotoxic stressによるapoptosisを回避することで抗癌剤耐性を得ていると考えられた。