

博士(医学) 藤田 友美

論文題目

Regulation of GATA binding protein 2 levels via ubiquitin-dependent degradation by Fbw7: involvement of cyclin B-cyclin-dependent kinase 1-mediated phosphorylation of Thr-176 in GATA binding protein 2

(Fbw7によるユビキチン依存的分解を介した GATA 結合タンパク質 2 レベルの制御: GATA 結合タンパク質 2 のスレオニン 176 のサイクリン B-サイクリン依存性キナーゼ 1 を介したリン酸化の関与)

論文審査の結果の要旨

GATA 結合タンパク質 2 (GATA2) は造血幹細胞等の細胞分化や増殖制御に関与する転写因子である。本研究は、ユビキチン・プロテアソームシステムによる GATA2 の選択的分解機構を種々の実験手法を駆使して詳細に解明したものである。SCF 型ユビキチンリガーゼ複合体を形成する Fbw7 が基質を認識する際に重要な CPD 配列が GATA2 に存在することから、GATA2 と Fbw7 の結合を解析した所、過剰発現系だけでなく内在性タンパク質でも両者の結合が示された。GATA2 のユビキチン化とプロテアソーム依存的分解は Fbw7 の存在により亢進する一方、CPD に変異を持つ GATA2-T176A は Fbw7 と結合せず、Fbw7 依存的なユビキチン化と分解を受けない事が見出された。Fbw7 は CPD 配列中の Thr/Ser のリン酸化に依存して基質を認識することが知られているが、本研究では、GATA2 の CPD 配列中の Thr176 をリン酸化する酵素として cyclin B-CDK1 を同定した。同調細胞を用いた解析から、GATA2 の Thr176 は M 期で cyclin B-CDK1 によりリン酸化され分解されることが示された。さらに、Fbw7 コンディショナルノックアウトマウスの骨髓細胞を用いた解析から、未分化細胞 ( $Lin^{-}/c-Kit^{hi}$ ) の数がコントロールマウスに比べ減少していること、 $Lin^{-}/c-Kit^{hi}$  細胞では GATA2 mRNA は増加していないが、GATA2 タンパク質が有意に蓄積していることが示された。以上から、Fbw7 は GATA2 のユビキチンリガーゼであること、Fbw7 は GATA2 を cyclin B-CDK1 による Thr176 のリン酸化依存的にユビキチン化することが明らかになった。GATA2 の分解機構は骨髓幹/前駆細胞の自己再生や維持に寄与すると考えられ、極めて学術的貢献度の高い研究成果である。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 鈴木 哲朗

副査 梶村 春彦

副査 池上 浩司