

## 論文審査の要旨 (甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域 分子生体防御学教育研究分野 氏名 Engler Mate Janos
指導教授氏名	伊東 健
論文審査担当者	主 査 今泉 忠淳 副 査 鬼島 宏 副 査 黒瀬 顕
<p>(論文題目)</p> <p>JDP2 is directly regulated by ATF4 and modulates TRAIL sensitivity by suppressing the ATF4-DR5 axis</p> <p>(JDP2 は ATF4 によって直接制御され、ATF4-DR5 経路を抑制することにより TRAIL 感受性を調節する)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>Jun dimerization protein 2 (JDP2) は activator protein-1 (AP-1) ファミリーに属する bZip 型転写因子である。ストレス反応性転写因子である activating transcription factor 4 (ATF4) の活性化により JDP2 の発現が誘導されることは報告されているが、ATF4 経路における JDP2 の役割についての詳細は不明である。そこで、ヒトアストロサイトーマの細胞株 U373MG 細胞およびヒト子宮頸癌細胞株 HeLa 細胞をもちいて、ATF4 経路における JDP2 の機能について検討をおこなった。U373MG 細胞および HeLa 細胞を、ATF4 を活性化する試薬であるツニカマイシンやタブシガルジンで処理することにより JDP2 遺伝子発現は上昇し、その発現は ATF4 をノックダウンすることにより抑制された。また、JDP2 遺伝子プロモーターの活性化には、ATF4 の認識配列 (amino acid response element, AARE) が必須であることが明らかとなった。次に、JDP2 siRNA を用いて JDP2 の発現をノックダウンしたところ、ATF4 遺伝子の発現が上昇したことから、JDP2 は ATF4 経路のネガティブフィードバック制御に関与することが示唆された。さらに、JDP2 をノックダウンするとアポトーシス誘導因子 TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) の受容体である Death Receptor 4 (DR4) および DR5 の遺伝子発現が上昇し、TRAIL による細胞死誘導が増強された。また、ツニカマイシンによる DR5 遺伝子プロモーター活性の上昇は JDP2 の共発現により抑制された。</p> <p>以上の結果から、本論文は、二種類の癌由来細胞株において JDP2 が ATF4-DR5 経路を抑制することにより TRAIL によるアポトーシスを減少させることを明らかにした。このことは、将来的に JDP2 が新たな癌治療の新規のターゲットとなり得る可能性を示しており、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	FEBS Open Bio 10 (2020) 2771-2779.