

氏 名（本籍）	まつ ざき ひと み 松 崎 仁 美（茨 城 県）
学 位 の 種 類	博 士（学 術）
学 位 記 番 号	博 甲 第 3741 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	生命環境科学研究科
学 位 論 文 題 目	<b>Regulation of Forkhead Transcription Factor Foxo 1 by Posttranslational Modifications</b> (フォークヘッド転写因子 Foxo 1 の翻訳後修飾による機能制御)
主 査	筑波大学教授 農学博士 馬 場 忠
副 査	筑波大学教授 博士（薬学） 柳 澤 純
副 査	筑波大学教授 農学博士 深 水 昭 吉
副 査	筑波大学教授 農学博士 小 林 達 彦

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

Foxo 1 は、フォークヘッド・ドメインと呼ばれる DNA 結合ドメインを介して DNA と結合し、遺伝子の転写発現を調節する機能を持つ転写因子である。報告されている Foxo 1 の標的遺伝子には糖代謝、細胞増殖、酸化ストレス応答の制御因子などがあるが、これら標的遺伝子の適切な発現量の調節には、Foxo 1 自身の活性が時期・細胞種に応じて適切に変化する必要がある。すでに明らかにされている Foxo 1 の重要な特徴の一つは、インスリンシグナルによる活性の低下である。すなわち、Foxo 1 はインスリン受容体下流の PI3K-PKB/Akt 経路によりリン酸化されることで核から細胞質へ局在を変化し、転写活性を抑制されることが報告されており、これが標的遺伝子発現のインスリン応答性を担っていると考えられている。

本研究では、このインスリンシグナルによるリン酸化・核外移行の後に続く Foxo 1 の制御について解明することを第一の目的とし、解析を行っている。その結果、インスリン刺激後に細胞内 Foxo 1 量の減少が見出され、これはプロテアソーム阻害剤で抑制された。また、Foxo 1 がユビキチン化修飾を受けることが検出されたため、Foxo 1 はインスリン刺激依存的にユビキチン・プロテアソーム系で分解されていると考えられた。さらに、Foxo 1 がリン酸化され細胞質に局在することでユビキチン化が促進されることが観察された。これらの結果から、Foxo 1 がインスリン刺激によるリン酸化で局在変化するのみならず、その後細胞質においてユビキチン・プロテアソーム系で分解されるという制御を受けることが新たに示された。

転写の場である核内での制御機構についてもこれまでに解析が進められ、Foxo 1 がアセチル化の修飾を受けることが明らかにされている。レポーターアッセイ等により、アセチル化が Foxo 1 の活性を抑制することが見出されていたが、その分子メカニズムは不明であった。そこで、アセチル化による Foxo 1 抑制メカニズムの解明を本研究の第二の目的としている。アセチル化されるリジン残基がフォークヘッド・ドメインに含まれることから、Foxo 1 の DNA 結合能について解析した結果、Foxo 1 のアセチル化により標的 DNA との結合性が減弱していた。また、すでに報告されているリン酸化との関連を調べたところ、細胞内で Foxo 1 のアセチル化が亢進すると Foxo 1 のリン酸化レベルも増加していた。これらの結果から、核内で標的遺伝子 DNA に結合し転写を活性化する Foxo 1 は、アセチル化されることで DNA との親和性が低下し、

リン酸化への感受性が高まり、結果的に Foxo 1 を介した転写が抑制されるという制御メカニズムが示唆された。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

シグナル依存的な転写因子の活性制御を介した転写の調節は、細胞がホルモンや細胞内外の環境の変化に適切に応答するための重要な過程の一つである。本研究では、インスリン応答性転写因子である Foxo 1 の活性制御の分子機構について解析を行っている。その結果、Foxo 1 がアセチル化・リン酸化・ユビキチン化の修飾を受け、それらの修飾制御が相互に関連し、多段階で活性制御されることを明らかにした。

転写因子の多重修飾が厳密な遺伝子発現調節を担っている可能性を示唆し、また、近年、代謝・ストレス応答など生体の恒常性維持のみならず、生活習慣病などの疾患や老化への関与も示され注目を集めている Foxo 1 の新規制御機構を見出したという点で十分に評価できる。本研究で明らかにされた Foxo 1 制御機構の生理的重要性の証明など、今後に残された課題もあるが、当該研究分野の発展に貢献したと判断できる。

よって、著者は博士（学術）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。