

## 杉山 崇 論文審査の要旨

### 論文題目 ABC トランスポーター BCRP の小胞体膜タンパク質 Derlin-1 による品質管理

Breast cancer resistance protein (BCRP) は多彩な基質輸送を担うことから生理学的、病理学的な観点から非常に重要な分子であり、その機能は過不足なく調節されていないことから、BCRP の機能発揮に直接的に影響を与える発現調節メカニズムを明らかにすることは極めて重要である。本研究は、糖鎖付加状態が BCRP の野生型と変異型を区別する発現調節チェックポイントであるという仮説を証明することを企図したものであり、以下の知見を得た。

- 1) 野生型 BCRP と糖鎖付加不全変異型 N596Q BCRP に対して異なった発現変化を起こすような因子をスクリーニングした。その結果、ER 膜タンパク質である Derlin-1 が、BCRP の糖鎖付加状態に応じて異なる発現変化を起こすことを明らかにした。
- 2) Derlin-1 の過剰発現に伴って野生型 BCRP の ER からゴルジ体 (Golgi) への輸送が抑制され、Derlin-1 は野生型 BCRP に対する ER retention 作用を有することを明らかにした。
- 3) N 型糖鎖付加不全変異型 N596Q BCRP 発現時に Derlin-1 を過剰発現させた場合に、N596Q BCRP 発現量の顕著な減少が認められ、また、N596Q BCRP の発現が ERAD 関連タンパク質分解阻害剤 MG-132 処理および Derlin-1 のノックダウンにより上昇することを明らかにした。
- 4) Derlin-1 のノックダウンは Tunicamycin 処理により脱糖鎖状態となった野生型 BCRP の ERAD も抑制したことから、Derlin-1 が BCRP の糖鎖付加状態を認識し、脱糖鎖状態の BCRP 分解を促進する因子であることを示した。

以上、本研究は、新規の BCRP 発現制御メカニズムを明らかにしただけでなく、Derlin-1 の新規機能を明確に示したという点からも、博士の学位論文として十分値するものと判定した。

審査委員 遺伝子機能応用学分野 教授 甲斐 広文

審査委員 医療薬剤学分野 教授 丸山 徹

審査委員 臨床薬物動態学分野 准教授 濱田 哲暢

