

審査の結果の要旨

論文提出者氏名

浦 誠司

細胞の自殺プログラムであるアポトーシスは、多細胞から構成される生物において、その恒常性の維持、あるいは発生における形態形成という観点から欠くことの出来ないメカニズムである。生物は、損傷を受けた細胞あるいは不要な細胞を積極的にアポトーシスによって除去することによって、個体全体の機能を獲得・維持する。近年、生物がアポトーシスを正常にコントロール出来なくなる事によって進行する疾患が多く存在することが明らかになってきた。特に、DNA損傷を受けた細胞のアポトーシスが抑制されることによって発症にいたる癌、および神経細胞のアポトーシスが亢進することによって発症にいたるアルツハイマー病などの神経変性疾患は、近年最も研究が意欲的になされている分野である。この様な疾患に対する創薬応用を考える上では、アポトーシスを制御するメカニズムについてより深い知見が必要である。アポトーシスの中心的メカニズムとして、これまでカスパーという蛋白質分解酵素の連鎖的活性化によるシグナル伝達経路を中心に研究がなされてきたが、カスパーの基質の働きについては十分には明らかにはなっていない。本研究では、カスパーの基質の一つであるMST1について、そのアポトーシスにおける役割を、特にその下流のストレス応答MAPキナーゼシグナル伝達経路の機能と細胞内局在制御を中心に解析している。

第二章では、MST1の下流で誘導されるアポトーシスのシグナル伝達経路を詳細に解析している。MST1はカスパーによって切断されて活性化するキナーゼであるが、MST1によって活性化されるJNKおよびp38といったストレス応答MAPキナーゼシグナル伝達経路の役割については明らかではなかった。本章ではこの役割を明らかにするため、MST1を過剰発現させた時に誘導されるアポトーシスのシグナル伝達経路を検討し

ている。まず、優性抑制型のJNKあるいはp38を用いた実験から、MST1がJNKを介してカスペースを活性化し、アポトーシスを誘導することが明らかになり、p38は関与しないことも示した。さらに、MST1-JNK経路によるDNAの断片化にはカスペースの活性化が必要であるが、MST1-JNK経路による染色体の凝集や細胞形態の変化にはカスペースの活性化は不必要であることを示した。以上の結果から、MST1-JNK経路の機能として、カスペースカスケードとの間にポジティブフィードバックループを形成し、アポトーシスシグナルを増幅する役割と、カスペースカスケードの下流で細胞死を誘導する実行因子としての役割という二つの側面があると結論している。

第三章では、アポトーシスにおけるMST1の細胞内局在制御のメカニズムとその役割について解析している。アポトーシスにおける核内の変化については、細胞質から核内に移行することによってこれを誘導するメッセンジャーの存在が想定されている。本研究では、MST1のC末端領域に核外移行シグナル配列が存在し、MST1の細胞内局在がこの核外移行シグナル配列の働きによって制御されていることを明らかにしている。さらに、アポトーシスを誘導する刺激によって、MST1がカスペースによる切断依存的に核内に移行することを示し、MST1がアポトーシスシグナルを細胞質から核内に伝えるシグナルメッセンジャーの一つとして働く可能性を提言している。また、MST1の核内への集積が染色体の凝集を亢進することや、逆にキナーゼ不能型のMST1が優性抑制的に染色体凝集を抑える事などを示し、MST1の核内移行が染色体凝集を誘導する可能性を示唆している。これらの結果から、MST1は染色体凝集を誘導するシグナルを細胞質から核内へと伝えるメッセンジャーの一つであると結論している。

以上のように、提出者は、カスペースの基質の一つであるMST1の役割を詳細に検討する事によって、これまでアポトーシス研究の中心であったカスペースカスケードの他に、ストレス応答MAPキナーゼシグナル伝達経路もアポトーシスにおいて重要な役割を果たすことを示した。これらの成果は、アポトーシス全体の分子メカニズムの理解に寄与するだけでなく、疾患治療の新たなターゲットを提案する上でも医学、薬学分野にも大きく貢献するものである。

よって本論文は博士(工学)の学位請求論文として合格と認められる。