

# 論文試験の結果の要旨

氏名 三宅善嗣

本論文は5章からなり、15の図版と53の引用論文を含む。

第1章 (Introduction) は、7節よりなるイントロダクションである。環境ストレスに対する細胞応答の一般論より説き起こし、細胞内シグナル伝達、MAP キナーゼ、SAPK 経路、MAP キナーゼ経路の活性化機構などを取り上げて概説した後、本論文の直接のテーマである GADD45 タンパク質について比較的詳細に述べている。最後に、本研究開始時点での当該分野の概況を、目下不足している知識やこれから解明すべき問題点の事例を挙げながらまとめ、章を閉じている。短いながらも、ストレス応答一般から、より具体的な MTK1 キナーゼと GADD45 の機能にわたって、バランスよく解説されており、基礎知識が十分であることを感じさせる。

第2章 (Results) は、11節よりなる実験結果である。まず第1節に於いて、GADD45 の結合が MTK1 キナーゼの活性化に必須であることを見出した。第2節では、GADD45 の結合が MTK1 の N 末と C 末との結合を阻害することをしめした。このことは理論的な根拠から予想されてはいたが、実験的に証明したのは初めてであり、重要な結果である。第3節においては、GADD45 の結合が MTK1 の活性化ループ内の Threonine-1493 (Thr-1493) のリン酸化を惹起すること、このリン酸化が MTK1 の活性化に必須であること、などを示した。さらに、第4節において、Thr-1493 のリン酸化が MTK1 のトランス自己リン酸化反応によるものであることを示した。第5節に於いて、GADD45 の結合が MTK1 の二量体化を誘導することを実験的に見出し、第6節と第7節に於いて MTK1 内の二量体化に必要な領域を段階的に詳細に決定した。更に第8節では、前二節で決定した MTK1 二量体化領域内にある Coiled-coil モチーフが、MTK1 二量体化に特に重要であることを示した。第9節と10節では、ここまでで明らかにした GADD45 による MTK1 の活性化、リン酸化、二量体化の間の因果関係について実験的に検討し、活性化ループのリン酸化が MTK1 活性化の直接の原因であり、二量体化は活性化ループのリン酸化を引き起こすために必要である、という結論に達した。最後に、第11節で、本研究以前に知られて

いた、構成的活性化型 MTK1 キナーゼでは GADD45 の不在下でも MTK1 の二量体化、自己リン酸化、活性化、が起きるということが、第 10 節までの実験結果から推論される MTK1 活性化機構によって説明がつくことを示した。

本論文では、数多くの新知見が報告されている。一部例外はあるものの、全般的に実験計画や得られたデータの解釈は緻密であり、最終的なモデルも十分な信頼性がある。また MAPKKK の活性化機構を、このように詳細に解明した例は少なく、きわめて高い意義がある。

第 3 章 (Discussion) は考察である。本論文で解明した MTK1 キナーゼの活性化機構との MAPKKK 活性化機構の相似点・相違点とを比較することによって、本研究結果の新規な点を分かり易く説明している。

第 4 章 (Perspective) においては、本論文で明らかにした MTK1 活性制御機構に関して更に知見を深めるべく、将来への展望を簡潔に述べている。

第 5 章 (Experimental procedures) においては、本論文で使用された実験方法のうち主要なものを述べている。

以上述べたように、本論文は、今まで不明であった MTK1 キナーゼの GADD45 による活性化の機構の詳細を明らかにするとともに、将来の研究方向をも示唆する、重要な成果であると評価できる。

なお、本論文第 2 章は、武川睦寛、Qingyuan Ge、斎藤春雄との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験の立案とその実施、データの分析、及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士 (理学) の学位を授与できると認める。