

# 論文試験の結果の要旨

氏名 村上 優理 亜

本論文は4章からなり、10の図版と74の引用論文を含む。

第1章 (Introduction) は、5節よりなるイントロダクションである。細胞内シグナル伝達の一般論より説き起こし、MAP キナーゼとホスファターゼ、シグナル伝達特異性制御機構、酵母浸透圧応答に係わる HOG MAP キナーゼ経路、など本論文に関係のある諸分野を概説している。同時に、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 HOG MAP キナーゼ経路の制御機構にわたって、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、9節よりなる実験結果である。まず第1節において、Pbs2 MAPKK における Hog1 MAPK 結合領域を決定し、HBD-1 と名付けた。第2節においては、Hog1 結合領域 HBD-1 が Pbs2 の機能に重要であることを示した。第3節では、Hog1 MAPK における Pbs2 結合領域を解析した結果、従来知られていた CD ドメインの他に PBD-2 と名付けた新たな Pbs2 結合領域が存在することを見出した。さらに第4節においては、Hog1 の PBD-2 が Pbs2 の HBD-1 に結合することを示した。第5節においては、Hog1 の CD ドメインと PBD-2 ドメインとのいずれもが、Pbs2 による Hog1 の活性化に重要であることを証明した。第6節においては、Hog1 の CD ドメインおよび PBD-2 ドメインが Hog1 基質である Rck1 や Hog1 特異的ホスファターゼである Ptp2 との結合にどのように関与するかを解析した。第7節では、Hog1 と Ptp2 との結合を更に詳細に検討し、PBD-2 変異体では Hog1 のリン酸化に関わらず Ptp2 が強く結合することをみいだした。第8節においては、Hog1 PBD-2 変異体は Ptp2 に強く結合するにもかかわらず脱リン酸化されないことを見出し、そのメカニズムについて解析した。最後に、第9節において、動物細胞における Hog1 ホモログである p38 MAPK の CD および PBD-2 ドメインの機能について解析した。

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。Pbs2 MAPKK や Ptp2 ホスファターゼと Hog1 MAPK との関係を、このように詳細に解明した例はなく、きわめて高い意義がある。

第3章 (Discussion and Perspective) は考察と展望である。本論文で解明した酵母細胞 Hog1 MAPK の MAPKK 結合ドメインの機能について、高等動物や昆虫などのホモログを例にその一般性を検討した。また、未解決の問題点などについて簡潔に述べている。

第4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、今まで知られていなかった Pbs2 MAPKK と Hog1 MAPK とのドッキング相互作用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、舘林和夫、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。