

# 論文試験の結果の要旨

氏名 有本京子

本論文は5章からなり、25の図版と62の引用論文を含む。

第1章 (Introduction) は、9節よりなるイントロダクションである。ストレスに対する細胞応答の一般論より説き起こし、ストレス顆粒形成、細胞内シグナル伝達、MAPキナーゼ、SAPK 経路、MAP キナーゼキナーゼキナーゼ (MAP3K)、SAPK 経路における足場タンパク質の機能、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 RACK1 足場タンパク質と MTK1 MAP3K について比較的詳細に述べている。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 MTK1 キナーゼの機能にわたって、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、MTK1 キナーゼの新規結合タンパク質 RACK1 を見出した。第2節では、MTK1 における RACK1 結合領域を決定した。第3節においては、逆に RACK1 における MTK1 の結合領域を解析した結果、RACK1 が複数の領域によって MTK1 と結合することを示した。第4節および第5節において、RACK1 結合が MTK1 の活性化に必須であること、および RACK1 結合だけでは MTK1 を活性化することが出来ないことを示した。したがって、RACK1 結合は MTK1 活性化の必要条件ではあるが、十分条件ではない。第6節においては、RACK1 結合は MTK1 活性化の重要なステップである N 末と C 末との解離を引き起こさないことを示した。このことは、RACK1 結合のみでは MTK1 の活性化が見られないこととよく一致する。しかし、第7節において、RACK1 結合が MTK1 の二量体を引き起こすこと、さらにそれが MTK1 活性化に重要であること、などを示した。第8節では、典型的な細胞ストレスであるヒ素刺激により RACK1 の細胞内局在が変化し、顆粒状の分布をすることを示した。さらに、第9節においては、この顆粒状構造が翻訳停止状態のリボソームなどを含むことの知られているストレス顆粒であることを証明した。第10節では、ストレス顆粒形成が

p38/JNK 経路の活性とアポトーシスによる細胞死とを抑制することを見出した。最後に、第 1 1 節において、ストレス顆粒形成を促進する低酸素ストレスが、抗がん剤エトポシドによる p38/JNK 経路の活性とアポトーシスとを抑制することを示した。癌組織内では低酸素状態なので、そのことが抗がん剤抵抗性を促進すると考えられる。

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。またストレス顆粒形成とストレス MAPK 活性化との関係を、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) は考察である。本論文で解明した、ストレス顆粒形成による p38/JNK 経路の活性化制御機構、という全く新規の細胞制御機構のもつ医科学的側面、特に癌治療との関係などについて検討を加え、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、未解決の問題点などについて簡潔に述べている。

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、今まで知られていなかったストレス顆粒形成によるストレス MAPK 活性化制御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、福田宏之、大海忍、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。