

# 論文審査の結果の要旨

氏名 田中 慶一郎

本論文は7章からなり、35の図版と107の引用論文を含む。

第1章 (Abstract) は本学位論文の要旨である。

第2章 (Introduction) は、8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、浸透圧制御、MAP キナーゼ経路一般、酵母における MAP キナーゼ経路、酵母浸透圧応答に係わる HOG MAP キナーゼ経路、シグナル伝達特異性制御機構、ムチン多糖化タンパク質、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、シグナル伝達一般から、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3章 (Results) は、12節よりなる実験結果である。まず第1節において、ムチン様多糖化タンパク質 Msb2 および Hkr1 が酵母における浸透圧感知に必須であることを示した。第2節においては、Msb2 および Hkr1 の機能的に重要なドメインの解析を行い、それぞれに正制御領域と負制御領域があることを示した。第3節では、GFP 融合タンパク質を利用して Msb2 および Hkr1 が細胞質膜に局在することを示した。第4節においては、遺伝学的上位性試験により Msb2 および Hkr1 が HOG 経路 Sho1 支経路の最上流因子であることを示した。さらに、第5節においては、Hkr1 細胞外領域の多糖化ドメインが浸透圧感知に重要であることを示した。第6節においては、Msb2 および Hkr1 に依存せず HOG 経路を活性化できるような Sho1 の変異を解析した。第7節では、Msb2 による HOG 経路活性化にモード1とモード2の2つの機構があることをみいだした。第8節においては、モード1機構においては、Msb2/Hkr1 と Sho1 の結合が必須であることを示した。第9節においては、ある種の変異株における浸透圧による接合 MAP キナーゼ経路の異常な活性化には Msb2 が関与することを示した。第10節においては、Msb2 および Hkr1

の恒常的活性化変異体がある条件下では生育阻害を引き起こすことを示した。さらに第 11 節では前節の結果をふまえて Hkr1 活性化を阻害するような変異株のスクリーニングを行い、その結果をまとめている。最後に、第 12 節においては、HOG 経路の SH01 支経路における負フィードバック制御機構について解析した。

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。酵母における高浸透圧感知機構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 4 章 (Discussion) は考察である。本論文で解明した酵母ムチン様タンパク質による高浸透圧感知機構について、更に考察を進めている。

第 5 章 (Perspectives) は結論と展望である。未解決の問題点などについて簡潔に述べている。

第 6 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。

第 7 章 (Acknowledgement) は謝辞である。

以上述べたように、本論文は、今まで知られていなかった 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 3 章は、舘林和夫、Hui-Yu Yang、山本勝良、松下勇作、富田太一郎、今井みどり、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。