

論文審査の結果の要旨

氏名 久保田 裕二

本論文は8章からなり、36の図版と63の引用論文を含む。

本論文のテーマであるSUMO (Small ubiquitin-related modifier) はさまざまな標的タンパク質と共有結合することでその機能を制御することが知られている。しかし、細胞内情報伝達におけるタンパク質SUMO化修飾の意義については不明なことが多い。本論文では、ほ乳類細胞の増殖を制御するERK MAPキナーゼ (MAPK) 経路に着目し、当該経路の活性制御におけるSUMO化修飾の機能を解析した。ERK MAPK経路では、増殖因子により活性化されたRas Gタンパク質がRafキナーゼに結合して活性化し、そのRafがMEK1あるいはMEK2をリン酸化することで活性化する。活性化したMEK1/MEK2はERKをリン酸化することでERKを活性化する。活性化したERKキナーゼは細胞質および細胞核内の数多くの基質タンパク質をリン酸化し、細胞周期や細胞増殖を調節する。ERK経路に関する因子の突然変異によるERK過剰活性化は細胞癌化の原因となることが知られており、その制御機構の詳細な解明は、学術的な意義も大きい、あらたな癌治療薬開発などにも極めて重要である。

本論文では、MEK1/MEK2がSUMO化修飾されるとその活性が阻害されること、Rafキナーゼの活性化因子であるRasがMEK1/MEK2のSUMO化修飾反応を阻害すること、したがってRasはRafを活性化すると同時にMEK1/MEK2の不活性化を阻止するという二重の機構でERK経路の活性化を促進すること、など数多くの新しくかつ有意義な知見を報告している。

本論文の第1章は概要である。第2章(序論)は7節よりなるイントロダクションで、まず細胞内シグナル伝達の一般論より説き起こし、MAPキナーゼ情報伝達経路の概要を解説している。さらにERK MAPキナーゼ、MEK MAPKキナーゼ、Ras Gタンパク質、タンパク質のSUMO化修飾など本論文に関係のある諸分野を概説したのち、本研究開始時点での当該分野における解明すべき問題点を指摘して章を閉じている。シグナル伝達一般から、より具体的なERK 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、当該分野における基礎知識が十分であることを示している。

第3章（結果）は、9節よりなる実験結果である。まず MEK1/MEK2 MAPKK が細胞内で SUMO 化修飾を受けることを免疫沈降ウエスタンプロット法により示し（第1節）、さらに質量分析法によって、MEK1 の Lys104 および MEK2 の Lys108 が SUMO 修飾化されることを見いだした（第2節）。MEK の SUMO 化は ERK 経路の活性化による影響を受けず（第3節）、また MEK の細胞内局在は SUMO 化によって影響を受けなかった（第4節）。また、MEK SUMO 化は Raf による MEK リン酸化反応には影響を与えなかったが、MEK による ERK リン酸化反応を強く抑制した（第5節）。さらに、ERK 活性化が抑制される機構を調べた結果、MEK の SUMO 化によって MEK と ERK との結合（ドッキング相互作用）が阻害されることがわかった（第6節）。SUMO 化のおこらない MEK 変異株は野生株より早く増殖することなどから、MEK SUMO 化には細胞増殖を抑制する機能があることがわかった（第7節）。最後に、癌遺伝子 Ras が MEK の SUMO 化を抑制すること（第8節）、逆に MEK の SUMO 化が Ras による悪性形質転換を抑制すること（第9節）、などを明らかにした。

本論文では、数多くの新知見が報告されている。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。MEK の SUMO 化による ERK 経路の活性制御機構は全く新たな発見であり、さらにそれを詳細に解明しているのはきわめて高い意義がある。

第4章（考察）と第5章（展望）においては、本論文で解明した MEK SUMO 化による ERK 経路活性制御と細胞癌化との関係などについてその意義を検討し、また未解決問題についても簡潔に述べている。

第6章（材料および実験方法）においては、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章は謝辞、第8章は参考文献である。

以上述べたように、本論文は、今までまったく知られていなかった MEK の SUMO 化という現象を見いだしてその制御機構を解明し、さらにその生理的意義をも詳細に明らかにしたきわめて重要な成果であると評価できる。

なお、本論文第3章は、武川睦寛、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。