

論文審査の結果の要旨

氏名 森中 紹文

本論文はタンパク質の酸化修飾による細胞内シグナル伝達の分子メカニズムの解明を目的としている。本論文は2章からなり、第1章は軸索ガイダンス分子セマフォリンによる神経軸索の誘導における、酸化タンパク質の還元酵素チオレドキシシンと微小管重合の促進タンパク質CRMP 2の相互作用の役割について、第2章はがん抑制タンパク質p 53による細胞死における、酸化によって多量体を形成するタンパク質ペルオキシレドキシシンとがん抑制タンパク質MST 1の相互作用の役割について述べられている。

第1章では、論文提出者はチオレドキシシンの基質を探索することでタンパク質の酸化修飾によるシグナル伝達を解明することを目的としている。そして、チオレドキシシンの基質を単離する新しいスクリーニング系を構築し、実際に新規の基質候補としてCRMP 2を同定した。なお、このスクリーニング系は論文提出者の独自に考案したものである。論文提出者はチオレドキシシンとCRMP 2の相互作用の解析を推し進め、神経細胞を用いた *in vitro* の実験から、マウス胎児を用いた *in vivo* の実験まで幅広く実施し、チオレドキシシンとCRMP 2の相互作用がセマフォリンによるシグナル伝達に重要であることを突き止めた。

さらに、論文提出者は多岐にわたる生命科学の実験を駆使してその分子メカニズムを解析し、チオレドキシシンがCRMP 2のリン酸化を促進することでセマフォリンシグナルを伝達することを解き明かした。その分子メカニズムとは、まずセマフォリンによって産生された活性酸素によってCRMP 2は酸化され、ジスルフィド結合で連結されたホモ二量体を形成し、次にこのホモ二量体がチオレドキシシンとジスルフィド結合による一時的な複合体を形成、さらにこの複合体がリン酸化を受ける、というものである。この、異なるタンパク質がジスルフィド結合で連結されることでリン酸化レベルが変化する、という分子メカニズムは本論文がはじめて報告するものであり、その新規性の高さを顕してしている。

第2章では、論文提出者は活性酸素によるMST 1の活性化に、多量体化したペルオキシレドキシシンが重要なのではないかと仮定し、その相互作用について解析している。論文提出者は多岐にわたる生命科学の実験を駆使し、活性酸素によって多量体化したペルオキシレドキシシンはMST 1と特異的に結合することで、MST 1を自己阻害から解放してその自己リン酸化を促進し、MST 1を活性化させていることを突き止めた。

さらに、論文提出者はがん細胞や *p 5 3* 遺伝子の破壊された細胞を用いた実験から、多量体ペルオキシレドキシニンによる MST 1 の活性化が、*p 5 3* や抗がん剤シスプラチンによるがん細胞の死滅に重要であることを突き止めた。本論文は、活性酸素による MST 1 の活性化の分子メカニズムをはじめて解明するものであるとともに、ペルオキシレドキシニンの多量体のシグナル伝達における役割をはじめて解明するものである。

本論文では第 1 章、第 2 章のにおいて、タンパク質の酸化修飾による新しいシグナル経路をそれぞれ見出しており、ともにその生命科学における価値は高い。特に、セマフォリンシグナルにおける、ジスルフィド結合で連結された異なるタンパク質からなる複合体の形成によるシグナル伝達、という新しい分子メカニズムの発見は、新規性、重要性の両面から高く評価できる。そして、これらの発見を可能とした論文提出者の、論理的に実験結果を解釈する思考力、新たな仮説を提案する発想力、確実に実験を遂行する技術力、そして生命科学に対する強い情熱には特筆すべきものがあるといえよう。以上より、論文提出者は博士（生命科学）の学位に値する資質を有していると結論できる。

なお、本論文第 1 章は、山田真弓、糸総るり香、船戸洋佑、吉村祐太、中村史雄、吉村武史、貝淵弘三、五嶋良郎、星野幹雄、上口裕之、三木裕明との共同研究であり、第 2 章は、船戸洋佑、上杉加奈美、三木裕明との共同研究であるが、論文提出者が主体となって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（生命科学）の学位を授与できると認める。