

# 審査の結果の要旨

氏名 藤岡 興

本論文は4章からなり、30の図表、80の引用論文を含む。

本論文の主題である蛋白質 O-GlcNAc 化は翻訳後修飾の一種であり、解糖系の側路であるヘキソサミン合成経路の最終産物である UDP-GlcNAc をドナーとして、標的蛋白質の Ser/Thr 残基に1分子の N-アセチルグルコサミンが付加する反応である。O-GlcNAc 化は、標的蛋白質の活性、細胞内局在、安定性などの性質を様々に変化させる作用を有しており、細胞増殖や代謝など、生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている。一方で、O-GlcNAc 化の制御破綻が、がんや糖尿病などの難治性疾患の発症に寄与することも見出されているが、その詳細な分子機構については不明な点が多い。本論文では、これまで蛋白質 O-GlcNAc 化との関連が殆ど不明であった MAPK 経路に着目して研究を行い、当該経路の O-GlcNAc 化による制御機構を解析するとともに、その生理的意義および疾患との関連について検討した。

哺乳類の MAPK 経路には、細胞増殖を担う ERK 経路とストレス応答を担う JNK 経路および p38 経路が存在する。一方、その制御破綻はがんや糖尿病などの発症に関与することから、MAPK 経路の制御機構の解明は、これらの難治性疾患の発症機構の理解やその治療法の開発においても重要である。本論文では、MAPK 経路の複数の構成分子が、生理的な O-GlcNAc 化基質であること、また O-GlcNAc 化が当該分子の機能変換シグナルとして作用し、MAPK シグナルの増強に作用することを見出した。さらに MAPK 経路構成分子の O-GlcNAc 化が細胞増殖や細胞死などの細胞運命決定に重要な役割を果たしていることなど、新規な知見を数多く報告している。

論文の冒頭には、目次、略語表、本論文の要旨が記されている。

第1章は7節からなる序論である。まず生体内の恒常性維持機構の一般論より説き起こし、O-GlcNAc 化の概要を解説している。さらに、MAPK 経路や糖代謝機構など本論文に関連する諸分野を概説した後、本研究の開始時点において当該分野で解明すべき問題を指摘して章を閉じている。生体内恒常性の一般論から、O-GlcNAc 化の詳細に到るまで、的確

に解説されており、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2章（材料と方法）は18節からなり、本論文で使用された実験手法のうち、主要なものを述べている。

第3章（結果）は、7節からなる実験結果である。まず、MAPK 関連分子の網羅的解析を行い、特定の MAPK 経路構成分子が生理的な O-GlcNAc 化蛋白質であることを同定した（第1節）。次に、O-GlcNAc 化によって各分子の機能にどのような影響が認められるか解析を行い、O-GlcNAc 化が MAPK 経路構成分子の機能変換シグナルとして作用し、MAPK シグナルを増強する作用を持つことを示した（第3、4節）。さらに、細胞内で特定の分子の O-GlcNAc 化を選択的に増進させる新たなシステムを開発し、MAPK 経路構成分子の O-GlcNAc 化が、細胞増殖や細胞死の制御に重要であることを示した（第5、6節）。加えて、各種疾患で認められる糖代謝異常を模倣すると当該分子の O-GlcNAc 化が著明に増進すること（第7節）などを明らかにした。論文全体を通じて、実験計画や得られたデータの解釈は精緻であり、最終的なモデルも妥当なものとなっている。MAPK 経路構成分子の O-GlcNAc 化による制御や、O-GlcNAc 化異常による MAPK シグナルの制御破綻と疾患との関連などは新規知見であり、さらにこれらを分子レベルで詳細に解明していることから、本論文には高い学術的意義が認められる。

第4章（考察）では本論文で解明した MAPK 経路構成分子の O-GlcNAc 化によるシグナル伝達制御機構と疾患発症との関係について、その意義を検討するとともに、未解決問題についても簡潔に述べている。また、本論文で開発した複数の新規 O-GlcNAc 化解析技に関して、生命医科学研究における応用の可能性についても論じている。

第4章より後には、参考文献、謝辞が記されている。

以上述べたように、本論文では MAPK 経路構成分子の O-GlcNAc 化という現象を見出し、O-GlcNAc 化を介した MAPK 経路の新たな制御機構を分子レベルで解き明かしている。さらに O-GlcNAc 化と疾患との関連についても詳細に解明していることから、シグナル伝達研究および関連分野におい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、久保田裕二、植田幸嗣、尾山大明、秦裕子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したもので、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（医科学）の学位を授与できると認める。

以上1999字