

論文審査の結果の要旨

氏名 松下萌恵

本論文は9章からなり、32の図版と37の引用文献を含む。

第1章は、概要である。第2章はイントロダクションであり、まず細胞のストレス応答の一般論より説き起こし、ストレス応答MAPキナーゼ経路の概要を説明している。さらにストレス応答MAPKKKであるMTK1およびASK1、生体の酸化ストレス応答、チオレドキシンによる抗酸化反応、マクロファージと酸化バーストによる免疫応答の制御など、本論文に関連のある諸分野について概説している。細胞のストレス応答一般から、より具体的な酸化ストレス応答機構にわたって、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章は目的である。第4章は5節よりなる実験結果であり、酸化ストレス環境下においてMTK1が未知のメカニズムによって活性化することを見出し、さらに活性化の分子機構について解析を実施して、酸化ストレス刺激後に、MTK1制御ドメイン内の特定のシステイン残基が酸化された後、還元されることで、MTK1の活性化に必要な構造変化が引き起こされることを示している。さらに、酸化ストレス環境下で、MTK1とASK1が協調的に働いてストレス応答MAPキナーゼ経路の活性持続時間と強度が調節されていることや、MTK1が酸化ストレスによる細胞死、および細菌感染に伴うマクロファージからのIL-6産生に関与することなど、数多くの新規かつ有意義な知見を報告している。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。MTK1自身が生体の酸化ストレス・センサーとして機能することや、MTK1とASK1による協調的な酸化ストレス応答シグナルの制御は、全く新たな発見であり、それらの詳細な解明は極めて高い意義がある。

第5章は考察で、本論文で解明した酸化ストレス・センサーとしてのMTK1の生化学的特性、MTK1およびASK1による協調的な酸化ストレス応答制御機構、ならびに酸化ストレスに対する生体応答、特に細胞死やサイトカイン産生におけるMTK1の寄与について、その意義を検討し、今後の展望についても簡潔に述べている。

第6章は結論である。第7章は材料及び実験方法であり、使用された実験方法のうち

主要なものを述べている。第 8 章は謝辞、第 9 章は参考文献である。

以上述べたように本論文は、生体内の酸化ストレス状態を感知する未知ストレス・センサー分子として MTK1 を同定し、その活性化機構を解明すると共に、MTK1 と ASK1 の協調作用による生体の酸化ストレス応答調節機構を明らかにしたものである。また、酸化ストレス誘導細胞死や、感染応答に伴うマクロファージからの IL-6 産生に MTK1 が中心的な役割を果たしていることを示した極めて重要な成果であると評価できる。

なお、本論文第 4 章は、武川睦寛、中村貴紀、三木裕明、森泉寿士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。