

論文審査の結果の要旨

氏名 中村 貴紀

本論文は7章からなり、47の図版と80の引用論文を含む。

微小管重合中心を形成する中心体は、G1期には1つであるがG2期までに複製されて2つになり、M期には紡錘体極として機能することで、娘細胞への染色体の均等分配に本質的な役割を果たしている。中心体数の異常は染色体の不均等分配を惹起し、発癌および癌の悪性を招く原因となることが示されている。実際に癌細胞では、DNA損傷などの様々なストレス刺激に応答して、中心体の過剰複製が起こることが報告されており、中心体数の異常が臨床的予後と相関することも明らかにされている。一方、正常細胞においては、中心体数は厳密に制御されており、ストレス環境下でも中心体の複製異常は起こらないが、その分子機構に関してはこれまでほとんど知見が無い。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。

本論文の第1章は概要である。第2章は12節よりなる序論で、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。さらにストレス応答性MAPキナーゼp38およびJNK、MAP3K、中心体、Polo様キナーゼ、p53など本論文に関係のある諸分野を概説している。シグナル伝達一般から、より具体的な中心体複製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、14節よりなる実験結果であり、ストレス刺激に応答して活性化される2つの細胞内シグナル伝達システム、即ちストレス応答MAPキナーゼ経路とp53経路が、協調して中心体複製の鍵分子であるPolo-like kinase 4(PLK4)の活性を調節しており、ストレス環境下での中心体複製制御と染色体安定性の保持に重要な役割を果たしていること、さらに癌細胞で高率に観察されるp53およびMKK4(ストレス応答MAPキナーゼ経路のMAPKK)の遺伝子変異によって、中心体複製調節機構が破綻し、ストレス刺激に応じて中心体の過剰複製と染色体の倍数体異常が惹起されること、など数多くの新しくかつ有意義な知見を報告している。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。ストレス応答MAPK経路とp53経路に

よる中心体複製の制御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）においては、本論文で解明したストレス環境下における中心体複製制御機構と、その破綻による染色体不安定性・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5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6章は謝辞、第7章は参考文献である。

以上述べたように本論文は、細胞がストレス環境下で中心体数と染色体安定性を保持する分子機構を明らかにすると共に、その破綻が染色体の倍数体異常を惹起し、発癌に関与することを示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。