

(続紙 1 )

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	奥山 哲矢
論文題目	線虫 <i>C. elegans</i> におけるERK MAPK経路による寿命制御		
(論文内容の要旨)			
<p>MAPKカスケードは、真核生物に広く保存されたキナーゼカスケードであり、様々な生命現象において重要な役割を果たしている。ERK1/2はMAPKファミリーの代表的なものの一つであり、ERK1/2およびその上流のキナーゼにより構成されるERK MAPKカスケードは細胞増殖や発生などを制御している。本研究において、申請者は線虫 <i>C. elegans</i>を用いてERK MAPKカスケードが2つの転写因子SKN-1およびDAF-16を介して寿命を延長することを明らかにした。まず線虫ERK1/2経路を構成する3つの遺伝子(<i>lin-45</i>/RAF1、<i>mek-2</i>/MEK1/2および<i>mpk-1</i>/ERK1/2)についてRNAiを行うと線虫の寿命が短縮されることを見出した。MPK-1は脱リン酸化酵素LIP-1によって不活性化されることが知られている。次に、<i>lip-1</i>についてRNAiまたは欠失変異によって抑制したところ、寿命が延長された。これらのことから、線虫のERKカスケードは寿命を延長するように機能すると考えられる。SKN-1はストレス耐性を付与するような遺伝子群の発現を制御する転写因子であり、線虫の寿命制御にとって重要な因子であると報告されている。SKN-1を基質としたMPK-1による<i>in vitro</i>キナーゼアッセイを行うと、MPK-1はSKN-1の核内移行に必要なサイトをリン酸化することが明らかになった。さらに、MPK-1-SKN-1は、転写因子DAF-16およびその上流のインスリン受容体DAF-2を介して寿命制御に関与することがわかった。また、SKN-1はDAF-2のアゴニストとして働きうるインスリン様ペプチドの遺伝子発現を抑制することを見出した。これらの結果により、線虫ERKカスケードがSKN-1を介して、インスリン様ペプチドの遺伝子発現を抑制することにより、DAF-16/インスリン様シグナル伝達経路による寿命制御に関与することが明らかになった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

現在までの様々なモデル生物を用いた研究により老化や寿命を制御するシグナル伝達経路のいくつかが明らかになっている。その経路の中でもインスリンシグナル伝達経路は最も重要なものの一つである。一方、真核生物に広く保存されたシグナル伝達経路であるMAPキナーゼシグナル伝達経路は、細胞増殖や分化など多岐にわたる生物学過程を制御しているが、老化・寿命の制御に関与するかについては、あまり明らかになっていない。申請者は、線虫 *C. elegans* を用いてMAPキナーゼ経路の一つであるERK1/2経路が二つの転写因子SKN-1およびDAF-16を介して寿命を延長することを明らかにした。ERK1/2の線虫ホモログである *mpk-1* とその上流の因子である *mek-2*/MEK1/2および *lin-45*/RafについてRNAiを行うと寿命が短縮された。一方、MPK-1を脱リン酸化し不活性化するLIP-1について抑制したときは寿命が延長された。SKN-1転写因子はストレス耐性を付与する遺伝子群の発現を制御しており、また線虫の寿命制御に重要な因子であると知られている。申請者は、*in vitro* キナーゼアッセイを行い、その結果、MPK-1はSKN-1の核内移行に必要なサイトを直接リン酸化することを見出した。DAF-16転写因子は寿命制御において重要な経路であるインスリン経路を構成する因子のなかでも特に重要なものの一つである。MPK-1およびSKN-1はDAF-16の上流のインスリン受容体DAF-2を介して寿命制御に関与することが分かった。そのメカニズムとして、DAF-2インスリン受容体のアゴニストとして機能しうるインスリン様ペプチドの遺伝子発現を抑制することにより、SKN-1がインスリン経路を抑えることが示唆された。以上の結果は、線虫ERKカスケードがSKN-1転写因子を介しインスリン様ペプチドの発現を抑制することで、DAF-16/インスリン経路による寿命制御に関与することを示している。

以上のように、本論文で述べられた成果は重要であり、本論文は博士(生命科学)の学位論文として価値のあるものと認めた。さらに平成23年1月24日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日：                      年                      月                      日