

氏名	あ だち まこと 足 立 誠
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学位記番号	理 博 第 2350 号
学位授与の日付	平 成 13 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	理 学 研 究 科 生 物 科 学 専 攻
学位論文題目	MAP キナーゼの細胞質一核間移行の制御機構の解析

論文調査委員 (主査) 教授 西田栄介 教授 柳田充弘 教授 七田芳則

論 文 内 容 の 要 旨

MAPK キナーゼ (MAPK) は静止期細胞においては細胞質に局在するが、増殖因子などの様々な外界因子によって活性化すると、核へ移行する。またその後不活性化されるに伴い、再び細胞質へ局在を変化させることが知られている。一方これに対し MAPK の活性化因子である MAP キナーゼキナーゼ (MAPKK) は、核外移行シグナル (nuclear export signal; NES) を持つために見かけ上は常に細胞質に局在することが明らかにされていた。そして静止期における MAPK の細胞質局在は、MAPKK が MAPK と直接結合し、MAPK の細胞質アンカーとして働いていることで実現しており、MAPK が核へ移行する時には両者の結合が解離することが見い出されていた。本論文においては、これまでに明らかにされているこれらの知見を基に、MAPK の細胞質一核間移行の制御機構について解析が進められた。

まず MAPK の核移行に伴う MAPKK-MAPK 複合体の解離が、MAPKK による MAPK の活性化に必要な二つのリン酸化部位の一つである、チロシン残基のリン酸化によって引き起こされることを明らかにした。また、MAPK が核内へ移行する過程において、独立した二つの機構、すなわち 1) 二量体分子の Ran 依存的な能動輸送、および 2) 単量体分子の単純拡散、が関与していることを見い出した。

次に MAPK が核から細胞質へ再局在する過程について、これは核内の MAPK を MAPKK がその NES を用いて運び出すことで実現されているのではないがという仮説を立てた。そして、1) MAPK の核外への移行が、NES 依存的な核外輸送の阻害剤であるレプトマイシン B によって阻害されること、2) 見かけ上常に細胞質に局在している MAPKK が実際は細胞質と核の間を常に往来していること、3) MAPK の核外移行が過剰量の MAPKK の存在下で促進されること、4) MAPK の核外移行は MAPK と MAPKK との結合を阻害することで抑制されることを明らかにした。従って、MAPK の核外移行は、一過的に核内に移行した MAPKK が核内で MAPK と結合し、その NES を用いて MAPK とともに細胞質へ移行することで実現していることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

MAPK は細胞の増殖、分化など様々な局面で必須の機能を持っており、数多く存在するシグナル伝達分子の中でも中心的な役割を果たしていると考えられている。これまでの研究では、そのリン酸化一脱リン酸化による活性制御の機構、またそれに関わる因子の同定などの側面でも多くの成果が得られている。しかしその細胞内局在制御については、その重要性は広く認識されていたにもかかわらず、これまで十分な解析は行われていなかった。本論文は、MAPK の細胞質一核間移行の制御機構について初めてその全体像を明らかにしようとしたものであり、その意義は非常に大きいと言える。

申請者はまず MAPK の核移行の制御機構について解析し、その結果まず MAPK がリン酸化を受けることが MAPKK からの MAPK の解離に必要十分であり、またこの解離が MAPK の核移行に必要であることを示した。このことは MAPKK が MAPK の細胞質アンカーとして機能することを明確に示すだけでなく、これまで曖昧だった MAPK のリン酸

化とその核移行との関連について、核移行におけるリン酸化の必要性を明瞭にした点においても価値がある。申請者はまた、MAPKの核移行の過程において、単純拡散および能動輸送の二つの機構が並行して用いられていることを示し、後者の機構ではMAPKが二量体を形成することが必要であることを見出した。単一の分子が異なる二つの機構を用いて核移行できるという事例はこれまで殆ど知られておらず、他の分子の核輸送機構を理解するためにも非常に意義深い。また、MAPKの核移行に能動輸送機構が関与することを明らかにしたことは、MAPKの新たな制御機構の存在を示唆したことであり、今後MAPK以外のMAPKファミリー分子の研究を進める上でも貢献するところが大きい。

さらに申請者は、これまで全く検討されることの無かったMAPKの核外移行について初めて研究を行い、この過程にMAPKを介した能動輸送機構が関与していることを示した。このことは、MAPKKが単にMAPKの活性化因子として機能するだけでなく、MAPKの細胞内局在を規定する上でも中心的な役割を担っているという独創的なモデルを提示したものであり、非常に価値が高い。以上本申請論文は、MAPKの細胞質-核間移行の制御機構について解析を行ったものであり、博士（理学）の学位論文として十分に価値あるものとして認められる。

なお、平成13年2月5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。