

学位論文審査の結果の要旨

氏名	清水 康平
審査委員	主査 澤崎 達也 副査 坪井 敬文 副査 戸澤 譲

論文名

Studies on Caspase-dependent Signaling Mechanism

審査結果の要旨(2,000字以内 標準書式：日本工業規格A4, 11ポイント, 1行38字, 1頁40行, 左右余白25mm)

カスパーゼは線虫から脊椎動物に渡り高度に保存されたシステインプロテアーゼの一群である。カスパーゼによる基質タンパク質の切断は、単に基質の機能喪失を招くだけでなく、局在変化や活性制御を通して新たなシグナル伝達を惹起することができる。このカスパーゼに依存するシグナル伝達は、アポトーシスをはじめとする、細胞分化や炎症などの広範な生命現象の制御機構に密接に関わっていることが知られている。これらの制御機構をより詳細に明らかにするためには、多くの未同定基質の存在が示唆されているカスパーゼ基質を網羅的に同定することが必要不可欠であると思われる。申請者らは、カスパーゼ依存シグナル伝達経路の全体像を明らかにするために、本学位論文研究に先立ち開発してきたプロテアーゼ基質探索法を活用し、シグナル伝達の中核を担うプロテインキナーゼに着目し、カスパーゼ3の新規基質キナーゼを30種類同定することに成功している。申請者の学位論文研究の目的は、同定したキナーゼのカスパーゼ3の基質としての役割を解析することで、カスパーゼ依存シグナル伝達機構とそれに関わるアポトーシス及び分化制御機構をより詳細に明らかにすることにある。

この目的に則り、申請者は、同定した新規基質キナーゼの中から、アポトーシス制御機構に関与することが示唆されていた TRB3 に着目し、アポトーシス過程におけるカスパーゼ3による TRB3 切断の生物学的役割の解明を目指した。切断の有無がもたらす差異を検証するために野生型、及び非切断型点変異体の TRB3 を解析ツールとして、細胞生物学的解析を行った結果、申請者は、TRB3 は自身のカスパーゼ3による切断をストレスセンサーとして、切断されない程度のストレス条件下では細胞の生存にとって有利に働き、切断されるような強いストレス条件下では細胞の速やかなアポトーシスを誘導するというようなスイッチ分子として機能していることを提唱した。TRB3 はアポトーシスの促進にも抑制にも関与することが別々のグループから報告されており、アポトーシスに対する TRB3 の役割は統一的な見解が得られていなかったが、申請者が明らかにした知見は、この相反する機能を切断という現象を介して説明しうる学術的価値のあるものである。また、申請者は、TRB3 がアポトーシス抑制的に作用する機構として、プロカスパーゼ3の核移行に関与することを示した。TRB3 が如何にしてプロカスパーゼ3を核移行させ

るかという点は明らかにされていないものの、アポトーシス抑制機構として、カスパーゼの局在変化が関与するという知見は新規の機構であり、この発見の学術的価値は高いと思われる。

次に、申請者は、カスパーゼ依存シグナル伝達の新たな機能として認識されつつある細胞分化の制御に焦点を当て、骨格筋分化をモデルに解析を行った。申請者は、カスパーゼ3の基質として同定してきた基質キナーゼをさらにスクリーニングすることで、筋分化を促進する因子としてNek5を同定した。さらに、Nek5が筋分化の過程でカスパーゼ3により切断されることを明らかにし、この切断の意義を明らかにするべく解析を続けた。その結果、筋分化にとって極めて重要な因子であるカスパーゼ3の活性をNek5が上方調節することを見出し、さらに筋分化過程におけるNek5の切断が、カスパーゼ3の活性、及びアポトーシスを亢進することを明らかにした。Nek5の切断が、積極的に筋分化の促進に関与することを証明するには至らなかったが、同時に、Nek5の切断により誘導されるアポトーシスが筋管の効率的な形成を実現する環境を整えている可能性についても考察しており、言及された。Nek5の切断が如何にしてカスパーゼ3の活性を亢進するか明らかにされていないため、この点に関しては解決すべき課題を残していると言える。しかしながら、申請者の結論として、筋分化過程に発現誘導されるNek5が、カスパーゼ3の活性を上方調節することにより、筋分化を促進していることは明確である。

カスパーゼ依存シグナル伝達経路の研究を通して、アポトーシス制御機構及び筋分化制御機構の詳細な理解に繋がる多くの知見を見出した申請者の成果は評価に値する。従って、本論文は、博士（工学）の学位論文として十分価値があると判定した。