

氏名	野 島 洋 樹
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 2849 号
学位授与の日付	平成17年3月25日
学位授与の要件	医学研究科外科系外科学(一)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	The Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Partner, Raptor, Binds the mTOR Substrates p70 S6 Kinase and 4E-BP1 through Their TOR Signaling (TOS) Motif (mTOR結合蛋白raptorはmTORの基質であるp70 S6キナーゼと4E-BP1にTOSモチーフを介して結合する)
論文審査委員	教授 許 南浩 教授 二宮善文 助教授 松浦栄次

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

mTORは、基質であるp70 S6キナーゼと4E-BP1のリン酸化を制御することによって、アミノ酸や成長因子に反応しておこる種々の細胞機能の統制を行っている。mTOR結合蛋白として最近同定されたraptorは、p70 S6キナーゼや4E-BP1とも結合し、生体内でのTORシグナル伝達に必要な不可欠であることが解ってきた。そこで、raptorがTORシグナル伝達系において保存されているTOSモチーフを介してp70 S6キナーゼや4E-BP1と結合し、アミノ酸やmTORに依存したこれら基質の制御を生体内において行っていることを示す。試験管実験ではTOSモチーフの点変異によってmTORによる4E-BP1のリン酸化は抑制され、p70 S6キナーゼのリン酸化もraptor依存性の部分においては抑制された。raptorはmTORのscaffold蛋白として働いており、TOSモチーフを介してmTORの基質と結合することによって生体内でのリン酸化効率を上げている。そして、その結合はアミノ酸やラパマイシンへの細胞の反応において重要な役割を担っていると推察される。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

mTORはアミノ酸や成長因子による細胞応答に大きな役割を果たしており、少なくともその一部はp76 S6 kinase (p76S6k)やeukaryotic elongation factor 4E-binding protein 1 (4E-BP1)のリン酸化を介する。RaptorはmTORやp76S6k、4E-BP1と結合し、mTORシグナル伝達系に不可欠であることが最近明らかにされたが、その作用機序の詳細は不明であった。本研究ではまず、p76S6kと4E-BP1のRaptorへの結合にはTOSモチーフが重要であることを変異体を用いて明らかにし、さらにRaptor分子内ではN-末領域が両タンパク質との結合に関与していることを示した。mTORによる両タンパク質の試験管内リン酸化を調べたところ、Raptorが存在しないか、両タンパク質のTOSモチーフの変異によってRaptorとの結合能をなくすと、リン酸化が著明に抑制された。以上の結果は、RaptorがmTORとp76S6kあるいは4E-BP1と結合して、mTORによる両タンパク質のリン酸化、すなわち下流への信号伝達を促進することを示唆する。

mTORは細胞内で重要な機能を担っており、その作用機序を明らかにすることは基礎的にも臨床的にも大きな意義を持つ。予備審査委員会は、本研究がmTORの機能を理解する上で有意義な貢献であると判断した。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。