

氏名	繁 光 蕉
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 3385 号
学位授与の日付	平成11年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Structural requirement of leucine for activation of p70 S6 kinase (p70 S6 kinase活性化に必要なロイシンの構造)
論文審査委員	教授 二宮 善文 教授 清水 憲二 教授 清水 信義

学位論文内容の要旨

アミノ酸飢餓状態においてラット肝癌細胞株H4IIEを各種アミノ酸で刺激したところ、ロイシンでp70 S6 kinaseの活性化が誘導された。アミノ酸混合液によるp70 S6 kinaseの活性化は持続的であるのに対し、ロイシン単独によるこの効果は短期的であった。またこのロイシンの効果は、mTORの阻害剤であるラパマイシンによって強力に遮断されたが、PI3-kinaseの阻害剤であるワルトマニンによる抑制効果は中等度に過ぎず、mTOR情報伝達系の関与が示唆された。種々のアミノ酸及びロイシンの誘導体を用いてH4IIEを刺激し、ロイシンのp70 S6 kinase活性化作用が、その分枝した4炭化水素鎖の三次元的立体構造と、primary amineに依存することを見いだした。さらに、各々単独ではp70 S6 kinaseの活性化作用をもたないロイシンの2つの誘導体Ac-Leu-NH₂およびAc-Leu-NHMeは、ロイシンのp70 S6 kinase活性化作用を抑制することが判明した。

論文審査結果の要旨

本研究は、インスリンや増殖因子に反応して活性化され、40Sリボソーム蛋白S6をリン酸化することにより、5'末端にポリピリミジン領域を有するmRNAの翻訳を選択的に調節するp70S6キナーゼ (p70S6k) の活性化機構について調べる研究のなかで、アミノ酸であるロイシンがp70S6kの活性化を誘導したことを示したものである。このロイシンの効果が、mTORの阻害剤であるラパマイシンによって強力に遮断されたこと等により、mTOR情報伝達系の関与が示唆された。また、p70S6kの活性化には、ロイシンの分枝した4炭化水素鎖の三次元的立体構造とprimary amineが重要であることを見出した。さらに単独ではp70S6kの活性化作用を持たない二つのロイシン誘導体が、ロイシンによるp70S6k活性化作用を抑制することも明らかにした。これらの結果は、p70S6kのシグナル伝達機構に関して重要な知見を得たものであり、価値ある業績であると考えられる。

よって、本研究者が博士(医学)の学位を得る資格があると判断した。