




論文審査の要旨および担当者

報告番号	※甲第 135 号	氏名	色川 隼人
論文審査担当者	主査	教授	久下 周佐 
	副査	教授	顧 建国 
	副査	教授	関 政幸 
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>色川隼人氏の博士論文「ペルオキシレドキシンによる新規ピルビン酸キナーゼの活性制御機構と代謝制御を介した酸化ストレス応答機構」を審査した。</p> <p>ユビキタスに存在するペルオキシレドキシンは抗酸化タンパク質として知られている。しかし、その抗酸化活性は高濃度の過酸化物質で失活する等不明な点がある。本論文では、出芽酵母の主要ペルオキシレドキシン Tsa1 の機能解析を通して、Tsa1 がピルビン酸キナーゼ (Pyk1) を介した増殖を制御することを見出し、代謝制御におけるペルオキシレドキシンの重要性を初めて明らかにした。</p> <p>本研究は形質発現を捉えるところから開始された。異なった炭素源を用いた培養条件を駆使して野生型と Tsa1 欠損酵母株の代謝を変化させ次の結果を得た。Tsa1 の欠損はグルコース培地では定常期における増殖を低下させたが、グリセロールを炭素源としたときには対数期の増殖を高めた。また、エタノールを炭素源としたときにはトリプトファン非存在下の培地において Tsa1 欠損株で増殖が低下した。これらの結果より「Tsa1 は Pyk1 の活性を負に制御することで糖新生の亢進を促す」可能性を論理的に導き出した。すなわち、グルコース培地においてはグルコース枯渇後の糖新生を誘導するために Tsa1 依存的に Pyk1 の活性を抑制する必要がある可能性を、そしてグリセロールを利用してエネルギーを獲得するために Pyk1 依存的 ATP 合成が亢進された可能性を考察した。また、トリプトファン合成の出発物質であるフォスフォエノールピルビン酸は糖新生の出発物質であり Pyk1 の基質であることから、エタノール培地においては Tsa1 依存的 Pyk1 活性の抑制が効率の</p>			

良い増殖に必要である可能性を考えた。

さらに本研究は Tsa1 依存的 Pyk1 活性の抑制の分子機構へと展開した。Pyk1 活性の抑制には、Tsa1-Pyk1 間相互作用が必要であり、その相互作用には Tsa1 活性中心の Cys48 および Pyk1 の Cys121 と Cys174 が重要であることを示した。Tsa1 の Cys48 は過酸化水素により酸化され、細胞質還元力を担う NADPH により還元されることから、これらの結果を基盤に「Tsa1 は細胞内の酸化還元状態を感知してピルビン酸キナーゼを制御して同化・異化代謝を調節する」モデルを構築した。また、酵母で得られた成果がヒト細胞に展開できるかについても実験しており、ヒトのピルビン酸キナーゼ PKM2 も酵母 Pyk1 と同様に Cys 残基が酸化ストレスにより修飾され得ることを立証した。

本論文では、本研究の成果を論理的に記述し展開することで、ペルオキシレドキシンの新機能およびピルビン酸キナーゼの新制御機構に関してその重要性を明瞭に論じている。以上より本論文は博士（薬学）の学位論文に適する内容であると判断し、論文審査の結果を合格と判定する。