

## 田邊 香野氏の学位論文審査の要旨

### 【論文題目】

日本語 未熟B細胞のアポトーシスシグナル伝達経路の解析

(英語) Analysis of apoptosis signal transduction pathway in immature B cells

### 【学位の種類】 博士 (保健学)

### 【論文審査の結果の要旨】

本研究は、B cell receptor 刺激による未熟Bリンパ球のアポトーシス誘導に、ミトコンドリア膜透過性を決定する因子である Bcl-xL の Ser62 のリン酸化を介したユビキチン化およびプロテアソームでの分解が重要であることをその制御メカニズムとともに明らかにした論文である。田邊氏はこのリン酸化が JNK によるリン酸化と PP6 による脱リン酸化により制御されており、このリン酸化が  $\alpha 4$  によって促進されることを解明した。その分子制御メカニズムを詳細に解析した結果、 $\alpha 4$  の C-terminal が Bcl-xL と結合することを見出すとともに、 $\alpha 4$  の C-terminal の発現が JNK による Bcl-xL のリン酸化および分解のドミナントネガティブとして機能し、細胞のアポトーシス回避につながることを明示した。本発見は、Bリンパ球の成熟過程におけるクローン選択のメカニズムの一端を明らかにしたものである。

### 【最終試験の結果の要旨】

最終試験では、

- 1) 未熟Bリンパ球における、JNK による Bcl-xL のリン酸化、PP6 による脱リン酸化と  $\alpha 4$  による促進に関する分子メカニズムや局在について
- 2)  $\alpha 4$  ドミナントネガティブ体の作成やその作用機序、およびそれを用いた実験評価法について
- 3) 本研究成果と様々な疾患機序との関連や、一般的な細胞機能制御との関連について等に関して質疑を行った。それらに対し適切な回答を得ることができたため、自立した研究能力を備えていると判断し、合格と判定する。

### 【審査委員会】

主査 教授 大坪 和明

副査 教授 乾 誠治

副査 教授 大林 光念

副査 准教授 畑 裕之