

# 酸化ストレス時の部位特異的グルタチオン化修飾による 90-kDa ribosomal S6 kinase 1 の活性阻害メカニズムについて

薬学専攻 薬理学研究室 高田 剛

## 【論文内容の要旨】

酸化ストレスとは生体の酸化還元（レドックス）の均衡が崩れ酸化状態に傾くことであり、さまざまな疾病との関連が指摘されている。これまで酸化ストレスの要因である活性酸素種（Reactive Oxygen Species：ROS）は生体分子の非特異的損傷をもたらす毒性因子として扱われてきた。しかし近年、ROS がシグナル経路を制御することが分かっている。本博士論文では、mitogen-activated protein kinase (MAPK) 下流分子である 90-kDa ribosomal S6 kinase 1 (RSK1) の S-グルタチオン化に着目し、ROS・MAPK・RSK1・NO シグナル伝達に関する研究を行った。

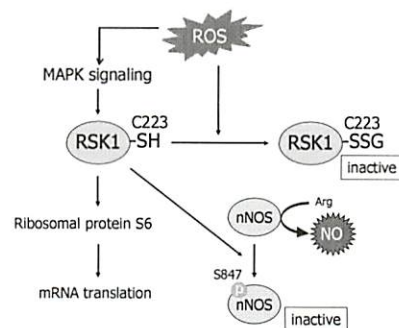
ROS は細胞内において MAP キナーゼ経路を活性化するとされるが、本博士論文で MAPK 経路下流の RSK1 が ROS により 223 番目のシステインが S-グルタチオン化され、それに伴い RSK1 の活性が抑制されていることが明らかになった。これまでに、RSK1 による nNOS リン酸化が NO 産生を阻害しているということがわかっていることから、ROS による RSK1 の活性阻害が、NO 産生を増長させ、NO シグナル系の制御にもかかわっている可能性を明らかにした（図）。

## 【審査結果の要旨】

本論文では、MAPK シグナルにより活性化される RSK1 が S-グルタチオン化により RSK1 自身の Thr<sup>573</sup> のリン酸化が低下し、RSK1 のリン酸化酵素活性が抑制されるため nNOS のリン酸化が抑制されること（nNOS 活性持続）を見出した。さらに申請者は、RSK1 の変異体を用いた実験により、RSK1

の S-グルタチオン化が Cys<sup>223</sup> を介して行われていることを見出した。加えて、Cys<sup>223</sup> を Ser に置換した変異体では、これまで、ROS 自身が MAPK シグナル系を介して RSK1 を活性化することが知られていたが、本論文で、申請者は ROS が直接 RSK1 に作用し、S-グルタチオン化を介して RSK1 の活性を制御するという新たな ROS シグナル制御機構を発見した。

本研究成果は、査読のある英文国際誌にすでに掲載済みであり、客観的評価も受けており、本学位申請論文を合格と判定した。



平成 26 年 3 月

(主査) 伊東 進  
(副査) 石戸 聡  
(副査) 水谷 顕洋