

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 農 学 ）	氏名	万 堃
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
出芽酵母におけるリボソーム生合成調節機構に関する研究			
論文審査担当者			
主 査	教 授	水 田 啓 子	
審査委員	教 授	江 坂 宗 春	
審査委員	教 授	三 本 木 至 宏	
審査委員	准教授	船 戸 耕 一	
〔論文審査の要旨〕			
<p>本論文では、モデル生物として出芽酵母を用いて、リボソーム生合成調節に必須な遺伝子 <i>EBP2</i> の温度感受性変異株を用いて、その合成致死変異株を解析することによって、タンパク質の N 末端をアセチル化する酵素 NatA がリボソーム生合成に重要な機能を有すること、特に、リボソーム生合成において Ebp2 と協調的に機能する Brx1 の N 末端アセチル化が重要であることを見出した。リボソーム生合成調節にタンパク質の N 末端アセチル化修飾が関わることを初めて示した。</p> <p>第 1 章 序論、第 2 章 材料と実験方法 に続いて、第 3 章では、温度感受性 <i>ebp2-14</i> 変異と条件的な合成致死を示す変異株について解析した。条件的な合成致死を示す変異株は 2 つのグループに分類され、その原因遺伝子は、タンパク質の N 末端アセチルトランスフェラーゼ NatA 複合体の触媒サブユニットと調節サブユニットをそれぞれコードする <i>ARD1</i> と <i>NAT1</i> であることを同定した。これらの株は 60S リボソームサブユニットのアセンブリに欠陥を示した。<i>ard1Δ</i>との合成的な生育障害は、リボソーム生合成に欠陥のある変異に共通して見られる表現型ではなく、<i>ebp2</i>変異に特異的であることを示した。</p> <p>NatA の標的タンパク質として、以下のタンパク質に絞って検討した。すなわち、Ebp2 自身、Ebp2 と深く関連している Brx1 及び <i>ebp2-14</i> 変異株の温度感受性を過剰発現で抑圧する遺伝子の産物 Rp136a/b である。これらのタンパク質の 2 番目（メチオニンの隣）のアミノ酸残基を、アセチル化されないプロリンに置換した。その結果、<i>ebp2-A2P</i>、<i>rp136a-T2P</i>及び <i>rp136b-A2P</i>はいずれも <i>ebp2-14</i>との合成的な生育障害を示さなかったが、<i>brx1-S2P</i>は <i>ebp2-14</i>との合成致死性を示した。これに対して、アセチル化され得るアミノ酸残基であるアラニンに置換した <i>brx1-S2A</i>は、<i>ebp2-14</i>変異との合成的な生育障害を示さ</p>			

なかった。これらの結果は、Brx1 の N 末端から 2 番目のアミノ酸残基がアセチル化されることが、*ebp2-14* 変異において重要であることを示唆する。

第 4 章では、過剰発現で *ebp2-14* の温度感受性を抑圧する重複遺伝子によりコードされているリボソームタンパク質 Rp136a と Rp136b が、それぞれリボソーム生合成における貢献度が異なることがわかった。その原因について検討した結果、Ebp2 との相互作用に違いが認められた。

本研究では、タンパク質の N 末端アセチル化が、リボソーム生合成に関与していることを初めて見出した。N 末端アセチル化酵素 NatA は、Brx1 をアセチル化することによって、リボソーム生合成における Ebp2 と Brx1 の協調的な機能連携に影響を及ぼす可能性がある。NatA 及び Ebp2 と Brx1 などのリボソーム生合成調節タンパク質は、酵母からヒトにまで保存されているので、N 末端アセチル化は、高等真核生物のリボソーム生合成に関わる可能性がある。最近、*ARD1* の欠損によって引き起こされる X 染色体連鎖遺伝性疾患が報告されている。さらに、いくつかの研究が Ard1 と癌化との関連を示唆している。酵母における NatA の研究は、これら病気の原因解明、さらにはその治療や予防に役立つことが期待される。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士（農学）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。