

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)	氏名	余 斐 斐
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
Studies on the new functions of RSC chromatin-remodeling complex in environmental response in budding yeast (環境応答における出芽酵母の染色体構造変換因子 RSC の新たな役割)			
論文審査担当者			
主 査	准 教 授	上 野 勝	
審査委員	教 授	山 田 隆	
審査委員	教 授	河 本 正 次	
審査委員	教 授	田 中 伸 和	
審査委員	名誉教授	土 屋 英 子	
〔論文審査の要旨〕			
<p>染色体構造変換は、ヒストン分子の修飾や ATP 依存型クロマチン再編因子などにより引き起こされ、これらに関わる因子はヒトを含む真核生物に広く保存され、特にヒトにおいて後者の変異は発ガンに関係することからその生理機能には興味を持たれている。また、細胞の恒常性維持に働くオートファジーは近年様々な疾患や老化制御との関連が明らかになり、研究対象として注目を集めている。出芽酵母の生育に必須な ATP 依存性クロマチン再編因子 RSC は ATPase である Nps1 をサブユニットとして持ち、Rsc1 または Rsc2 を含む 2 種類の複合体として存在している。本論文は、ミトコンドリア機能、およびオートファジー制御における RSC の役割を分子レベルで明らかにしている。具体的な成果は、以下の 3 項目にまとめられている。</p> <p>(1) ミトコンドリア機能における RSC の役割 (公表論文 1)</p> <p>RSCの変異によってミトコンドリア機能に異常が起こるかを調べ、<i>rsc</i>変異株ではミトコンドリアの形態異常やミトコンドリアDNAの欠失に伴うプチコロニーの形成といった異常が観察され、さらにミトコンドリアの呼吸能が必要とされる非発酵性炭素源培地(YPEG)において<i>rsc</i>変異株の生育が顕著に低下することを見出した。YPEG条件下における野生株と<i>rsc</i>変異株の遺伝子の転写をマイクロアレイ解析によって比較し、変異株では、ミトコンドリア機能に必要な遺伝子群、特に転写因子HAP複合体の標的遺伝子の転写量が野生株より低下していることを明らかにした。さらに両者の連携を分子遺伝学的に調べ、呼吸条件下におけるRSCの機能の一部はHAP複合体とともにミトコンドリア機能に重要な因子の転写を促進することであると結論した。</p> <p>(2) オートファジーにおけるRSCの役割 (公表論文2)</p>			

*rsc*変異株におけるオートファジーの活性を調べ、Rsc1を構成因子に含むRSC複合体(Rsc1-RSC)が特異的にオートファジーに機能することを発見した。次に、オートファジー活性の低下原因を調べ、*rsc1*変異株ではオートファゴソームの形成に必要なAtg8の発現量が野生株に比べてmRNAの発現とタンパク量の両方で極めて低下することを見出した。RSCはATG8のプロモーター領域に結合することをクロマチン免疫沈降により確認し、また*rsc1*変異株ではAtg8の安定性が著しく低下することを見出した。

また、Rsc1-RSCによるオートファジーの制御がTOR経路と関連するかについて調べ、窒素源飢餓時にRSCがTOR経路非依存的にATG8の転写を活性化し、また同時にTOR経路の不活性化にも働いてAtg8の安定性を保持する機能を果たしていることを明らかにした。さらにRSCはRho1を介してTORの不活性化に働きAtg8の安定化に寄与していることを見出した。

(3) マイトファジーにおけるRSCの役割

*rsc*変異株における呼吸能低下以外のミトコンドリア異常の原因をさらに調べるために、ミトコンドリアの品質管理に働くマイトファジーに着目し、解析した。その結果、*rsc*変異株ではマイトファジーが抑制されること、またRSCはマイトファジーの必須因子Atg32の転写を促進することを見出した。

以上、本論文の著者は、RSCがミトコンドリア機能及びオートファジー、マイトファジーに重要な役割を果たすことを見出した。ATP依存性クロマチン再編因子の、ミトコンドリアおよびオートファジーにおける働きを明らかにした研究は、本研究が初めてである。RSCのヒトでのホモログは癌抑制因子として働くことが知られているが、この抑制機構については不明な点が多い。また、ミトコンドリア機能及びオートファジー、マイトファジーの制御機構もヒトまで高度的に保存されており、これらの破綻はがんやパーキンソン病のような神経変性疾患などの発症と進展に深く関わる。このことから、本研究で得られた新たな知見はこれらの病気の予防と治療に役立つことが期待され、学術的意義は極めて大きい。よって、本論文の著者は博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有すると認める。