

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (農学)	氏名	矢吹 友佳理
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
ストレスに応答した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	准教授	船戸 耕一	
審査委員	教 授	三本木 至宏	
審査委員	教 授	江坂 宗春	
審査委員	教 授	堀内 浩幸	
審査委員	名誉教授	水田 啓子	
〔論文審査の要旨〕			
<p>本論文は、出芽酵母を用いて、出芽時の膜合成に必須な分泌経路が遮断された時におこる細胞応答のひとつ、リボソーム構成成分 (RP) 遺伝子の転写抑制のシグナル伝達経路を解明する目的で行った研究成果をまとめたものである。</p> <p>細胞はリボソーム生合成に莫大なエネルギーを投じているため、栄養源の変化、熱ストレス、アミノ酸飢餓、窒素源枯渇など周囲の環境変化に応答して、リボソーム生合成量を厳密に調節することによって、細胞内の経済性を維持している。出芽酵母において、出芽時の膜合成に必須な分泌経路が遮断されると、RP 遺伝子および rRNA 遺伝子の転写が特異的に、かつ顕著に抑制されることが知られている。これまでに、このシグナル伝達に関与する因子として、細胞膜のセンサー蛋白質である Wsc 蛋白質、プロテインキナーゼ C (Pkc1)、ヒトグリコーゲン合成酵素 GSK-3、リボソーム生合成調節因子 (Rrs1, Ebp2)、転写活性化因子 (Rap1) が同定されており、それらの因子を介して細胞膜で感知されたストレスシグナルが核内へと伝達されると考えられているが、詳細な機構は不明である。</p> <p>本論文では、分泌経路遮断時のシグナル伝達に関与する新たな因子を探索することにより、分泌経路遮断時のシグナル伝達経路を解明することを目的として研究を行った。</p> <p>本論文は5つの章からなる。</p> <p>第1章では、リボソーム生合成の調節と生体膜を構成するスフィンゴ脂質に関する研究の現状と、本論文の目的を述べている。</p> <p>第2章では、本論文で用いた実験材料と実験方法を述べている。</p> <p>第3章では、分泌経路遮断時のシグナル伝達におけるスフィンゴ脂質の機能について解析した結果を述べている。具体的には、分泌経路遮断時の RP の転写抑制に、スフィンゴイド塩基あるいはセラミドが重要な機能を果たすことを明らかにしている。また、スフィンゴイド塩基によって活性化される Pkh1/2、TORC1-Sch9 経路および PI(4,5)P₂-S1m1/2 経路が関与することを示している。更に、TORC1-Sch9 経路を介した RP 遺伝子の転写抑制は分</p>			

泌遮断時の膜ストレスに特異的な応答であることを明らかにしている。

第4章では、分泌経路遮断時のシグナル伝達における細胞骨格制御因子の機能について解析した結果について述べている。この章では、アクチンと微小管の細胞骨格を制御する Arp2/3 複合体が分泌経路遮断時の RP の転写抑制に重要な役割を果たすことを明らかにしている。Arp2/3 複合体と相互作用するカルモジュリン Cmd1、 γ チューブリン Tub4 およびカゼインキナーゼ 2 (CK2) が本シグナル伝達に関与することも明らかにしている。また、分泌経路遮断時のシグナル伝達には、スピンドル極体に局在し Rrs1 および Ebp2 と相互作用する Mps3 が重要であること、更には、Rrs1 および Ebp2 は核膜周辺に局在するだけでなく、核膜から自由に移動できる必要がある可能性も示している。

最後に、第5章では、第3章と第4章の成果をとりまとめ、本論文を総括している。

以上のように本論文は、分泌経路遮断時の RP の転写抑制に関与する新規な因子を数多く同定し、本シグナルにおける膜脂質や細胞骨格系の重要性を世界に先んじて明らかにしたものであり、学術的意義は非常に大きい。

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。