

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 学 術 ）	氏名	Mohammad Shamim Hossain
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Characterizing the factors that are required for the maintenance of circular chromosomes using fission yeast (分裂酵母を用いた環状染色体の維持に必要な因子の理解)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 准 教 授 上 野 勝</p> <p>審査委員 教 授 河 本 正 次</p> <p>審査委員 教 授 秋 庸 裕</p> <p>審査委員 教 授 田 中 伸 和</p>			
<p>〔論文審査の要旨〕</p> <p>(内容)</p> <p>日本人の死因のトップはがんである。がんは加齢によってリスクが増加することと、日本は今後ますます高齢化が進むことから、今後もがんは日本の大きな社会問題となり続けることが予想される。ある種のがんでは、高い頻度で環状染色体が見られる。分裂酵母は、染色体維持機構やその他の生命現象の解明に大きく貢献している。分裂酵母の <i>pot1</i> 遺伝子を破壊すると、全ての染色体が環状化する。本研究では、がん細胞と同様の特徴を持たせた分裂酵母変異株（染色体が環状化した <i>pot1</i> 破壊株）を用いて、その表現型を詳細に解析することで、この酵母の複数の弱点の発見に成功した。これらの弱点は環状染色体を持つがんの治療の分子標的候補となることが期待できる。</p> <p>第一章では、イントロダクションとして、染色体末端テロメアや、環状染色体とがんとの関係、本研究の目的、背景などについて述べられている。</p> <p>第二章では、環状染色体を持つ <i>pot1</i> 破壊株における DNA ダメージチェックポイントの役割を解析した。その結果、環状染色体を持つ分裂酵母において、DNA ダメージチェックポイント因子である Rad9-Hus1-Rad1 複合体が機能しない状態で、DNA の複製を阻害すると、DNA 複製期に DNA ダメージが蓄積し、さらにその後の染色体分配が正常に行えなくなることで、細胞の生存率が大きく低下することを発見した。また、分裂酵母では作用しないと考えられていた抗がん剤 2'-デオキシ-5-フルオロウリジン (Fudr) が、分裂酵母の DNA 複製を阻害することを発見した。Fudr は、分裂酵母では発現していないチミジンキナーゼによってリン酸化されないと生理活性を示さない。従って、Fudr は、分裂酵母ではチミジンキナーゼ以外の未知の酵素によってリン酸化されて、それが DNA 複製を阻害することが示唆された。</p> <p>第三章では、環状染色体を持つ <i>pot1</i> 破壊株の生育に必要な遺伝子を探索した結果、ホスファチジルイノシトール-4-キナーゼである Pik1 が環状染色体を持つ <i>pot1</i> 破壊株の生育</p>			

に必須であることを発見した。Pik1 はゴルジ体において重要な役割を果たすことはわかっていたが、環状染色体の維持における機能は全く報告されていなかった。

第四章では、本研究の結論や今後の展望が述べられている。本研究で発見された環状染色体を持つ分裂酵母の脆弱性は、環状染色体を持つがんの治療の分子標的となることが期待できる。例えば、本研究で環状染色体を持つ酵母において、DNA ダメージチェックポイント機能が欠損した状態で DNA 複製を阻害すると、生存率が極端に低下することを発見した。この発見をヒトのがん治療に応用すると、DNA ダメージチェックポイントの阻害と DNA 複製の阻害を組み合わせることで、環状染色体を持つがん細胞を特異的に死滅させることが期待できる。また、本研究で環状染色体を持つ分裂酵母の生育に Pik1 が必要であることを発見した。この発見をがん治療に応用すると、ヒト Pik1 相同タンパク質を阻害することで、環状染色体を持つがん細胞を特異的に死滅させることが期待できる。このように酵母の遺伝子改変によってがん細胞と似た性質を持たせ、その脆弱性について解析する研究は、がん治療法の開発に貢献することが期待できる。

本論文の著者は、環状染色体を持つ *hus1* 遺伝子破壊酵母において DNA の複製を阻害すると、細胞の生存率が大きく低下することや、環状染色体を持つ *pot1* 遺伝子破壊酵母とホスファチジルイノシトール-4-キナーゼ *pik1* 遺伝子変異が合成致死であることなどを初めて明らかにし、それらの機構解明の研究なども行った。これらの知見は環状染色体を持つがんの治療に関する知見として極めて有用であり、高く評価されるものである。

以上より、本論文の著者は、博士（学術）の学位を受けるに十分な資格を有するものと判断する。

備考 審査の要旨は、1,500 字程度とする。

試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 学 術 ）	氏名	Mohammad Shamim Hossain
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Characterizing the factors that are required for the maintenance of circular chromosomes using fission yeast (分裂酵母を用いた環状染色体の維持に必要な因子の理解)</p>			
<p>試験担当者</p> <p>主 査 准 教 授 上 野 勝 印</p> <p>審査委員 教 授 河 本 正 次 印</p> <p>審査委員 教 授 秋 庸 裕 印</p> <p>審査委員 教 授 田 中 伸 和 印</p>			
<p>[試験の結果の要旨]</p> <p style="text-align: center;">判定 合格</p> <p>学位請求論文の内容、および関連する専門分野の知識について、真核生物における染色体維持機構、特に染色体末端テロメアが消失したことで染色体が環状化した酵母の表現型に関する研究成果の現状とその課題、がん治療への応用の可能性に関する口頭試験を行った結果、本申請者はいずれの質問に対しても十分な基礎知識を持っており、また論理的で明快な説明をする能力があることを示した。従って、本申請者は博士（学術）の学位を授与するに値する学識を有するものであることを、審査委員全員の一致により認めた。</p>			

備考 要旨は、400字程度とし、試験の方法も記載すること。