

氏名	岡崎 宏亮
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第504号
学位授与年月日	平成30年11月 7日
審査委員	主査 教授 藤谷 昌司
	副査 教授 松崎 有未
	副査 教授 椎名 浩昭

論文審査の結果の要旨

真核生物は、DNAの配列変化によらず細胞の形質を変化させる仕組みである“エピジェネティクス”機構をもっている。電子顕微鏡観察により密度の高い染色質として知られるヘテロクロマチンは、その中に含まれる遺伝子の発現をエピジェネティックに抑制する染色体構造である。分裂酵母のヘテロクロマチン形成因子の多くがヒトにも同定されており、分裂酵母はヒトとよく似た分子メカニズムでヘテロクロマチンを形成すると考えられている。

申請者は、モデル生物として遺伝子操作が簡単な分裂酵母を用いた。分裂酵母には、非コードRNAを用いたRNA干渉(RNAi)によってヘテロクロマチンを形成するRNAi依存的ヘテロクロマチン形成経路が存在する。遺伝子破壊および生化学的分析によって、RNAi依存的ヘテロクロマチン形成経路に関わる因子として2つの熱ショックタンパク質(Hsp90と、熱ショックタンパク質Hsp40ファミリーに属するMas5)を新規に同定した。

これらの突然変異株では、siRNAを生産することができず、またガイドRNA依存的エンドリボヌクレアーゼであるAgo1が標的遺伝子座に留まれない、さらにH3K9me修飾が減少し本来抑制するべき転写が起きてしまうなど、セントロメア周縁部におけるRNAi依存的ヘテロクロマチン形成経路の異常が観察された。また、RNA誘導性転写サイレンシング複合体の構成因子のひとつであるTas3のタンパク質量の減少が認められるほか、Argonaute siRNA シャペロン複合体の形成不全や構成因子のAgo1タンパク質量の減少も認められる。これらの表現型は、Hsp90とHsp40がRNAi依存的ヘテロクロマチン形成経路で重要な役割を果たすことを示している。

本研究は、モデル生物として分裂酵母を用いて、RNAi経路依存性のヘテロクロマチン形成経路を制御する分子として新たに熱ショックタンパク質を同定し、詳細なシグナル経路を解析した。論文データの信頼性も高く、博士(医学)の学位授与に値すると判断した。