

論文審査の結果の要旨

氏名 木村 暁

本論文は全 3 章からなり、第 1 章は「ヒストンアセチル化酵素の特異性とヒストンの被修飾残基の対応の法則化」、第 2 章は「生体内でのアセチル化酵素の標的の細分化」、第 3 章は「生体内でのアセチル化制御とテロメア蛋白の局在・機能の制御」について述べている。

真核生物の核内に大量に存在する塩基性蛋白質であるヒストンは、酸性分子である染色体 DNA を高度に凝縮させた上で複製・転写・分配を行わせるのに最も基本的な要素である。本論文は、ヒストンの化学修飾が位置特異的に起こる機構およびその生物学的意義について考察したものである。ヒストンの化学修飾をはじめとする染色体の機能と構造の研究は近年高い注目を浴びており、世界的に多くの研究者が参入している。この中であって論文提出者は独自のアプローチに基づいて研究を展開させ、新規かつ興味深い知見を明らかにした。

第 1 章：ヒストンアセチル化酵素の特異性とヒストンの被修飾残基の対応の法則化

ヒストンの化学修飾はヒストンの中でも特定の残基でのみ起こる。このことは 30 年来知られていたが、化学修飾される残基とされない残基がどのように違うのかについての理論が提唱されたことはなかった。論文提出者が見出したヒストン中に存在するリジン残基の分類は、生体内でアセチル化修飾される残基とされない残基を区別することができる上に、近年単離されたアセチル化修飾酵素の特異性とも一致していた。このことによって特定のリジン残基のみがアセチル化される理論が初めて提唱されたと同時に、アセチル化酵素のリジン残基特異性を予想することが可能になった。

そこで、論文提出者はこの理論に基づいて新規なヒストンアセチル化酵素のリジン残基特異性を予想した上で、実験的にこの酵素の特異性が予想と一致するかを検討した。すると実験的な結果は予想と一致し、先の理論の妥当性が支持された。

以上の研究は、ヒストンのアセチル化修飾を考える上での土台を提供するばかりでなく、そのアプローチは他の修飾反応にも応用可能であるという点で、広範な領域に影響を及ぼしうる研究であると考えられる。実際に、論文提出者自身も共同研究の中で上記の考え方を応用した。すなわち、ヒストン以外のアセチ

ル化修飾の基質に対しても同様の法則を見出したほか、ヒストンを化学修飾する酵素の中に見られる共通性についても解析を行った。

第2章：生体内でのアセチル化酵素の標的の細分化

第2章では第1章で扱った問題をさらに掘り下げ、細胞内でヒストンのアセチル化修飾がどのように制御されているかを解析した。その結果、生体内では同様のアセチル化触媒ドメインを有するアセチル化酵素群が、他の蛋白質と会合した複合体を形成することによって、リジン残基特異性が細分化されることを *in vitro*、*in vivo* の両面から示した。

このことから、生体内でアセチル化修飾の特異性が制御される仕組みが明らかになったばかりでなく、なぜ細胞内に同様の触媒ドメインを有するアセチル化酵素が複数あるのか、といった疑問にも答えることが可能となった。

第3章：生体内でのアセチル化制御とテロメア蛋白の局在・機能の制御

本章では、第1、2章で考察したヒストンのアセチル化修飾がリジン残基特異的に起こる機構の解析に基づいて、リジン残基特異的なヒストンのアセチル化修飾の生物学的意義について考察した。

あるヒストンアセチル化酵素(SAS2)の変異体においてリジン残基特異的(ヒストン H4-リジン 16)なヒストンのアセチル化の低下が見出された。このことと呼応して、テロメア蛋白(SIR3)がテロメア以外の領域にも異常に局在した上に、テロメアで見られる遺伝子発現の抑制が同領域で見られることを見出した。この知見は、ヒストンの特定の残基におけるアセチル化修飾が染色体領域の機能分担の目印になっていることを強く示唆するものである。

上記の解析は、個々において新規な知見を提供することに成功している上に、「どのようにして特定の残基でアセチル化が起こるのか？そして特定の残基のアセチル化がどのような意味を持つのか？」といったように、全体の研究が一連の流れに沿って行われている。

なお、本論文第1章の一部は安達成彦氏（科技団・ERATO・堀越ジーンセレクタープロジェクト）および武藤真祐氏（東大・院医）との、また第3章の一部は梅原崇史博士（科技団・ERATO・堀越ジーンセレクタープロジェクト）との共同研究を含んでいるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与がほとんどであると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。