

博士論文の審査結果の要旨

小山宏史

申請者小山宏史の論文は、酵母細胞の増殖に対する、酸化的ストレス耐性における転写の忠実度の維持機構の役割について述べたものである。この論文は以下の各章から成っている。

序章において申請者は、研究の目的・意義について論じている。様々な生体内分子は酸化によってその機能に異常を来す。したがって、酸化的ストレスに対する防御機構の解明は、生体の恒常性を理解する上で不可欠である。転写の基質であるヌクレオシド3リン酸は酸化され、RNA中に誤って取り込まれることから、転写段階も酸化のターゲットとなると考えられる。しかしながら、転写の忠実度の低下が細胞に及ぼす影響や、転写エラーを防ぐ機構に関する理解は不十分である。本研究では、転写の忠実度の維持において重要な役割を果たしていると考えられる、転写エラーの認識過程とそれに引き続いて起きる校正に着目し、その酸化的ストレス下での役割を検証した。

第1章及び第2章において申請者は、転写校正促進因子 S-II が酸化的ストレスによる忠実度の低下を防ぐことについて論じている。S-II は試験管内転写系において、RNA polymerase II による転写校正を促進する活性を有することが報告されている。申請者は修士過程において、S-II 遺伝子欠損酵母細胞が酸化的ストレス下で細胞増殖に異常を来すことを見出ししている。本章では、酸化的ストレス下において S-II 欠損株は忠実度の顕著な低下を起こすことを明らかにした。さらに S-II の校正促進活性が忠実度の維持ならびに酸化的ストレス下での正常な細胞増殖を行う上で必須であることを明らかにした。したがって、S-II は転写校正を促進することで酸化的ストレスによる忠実度の低下を防いでいると考えられる。

第3章及び第4章において申請者は、S-II の校正促進活性を増強する Rpb9 は忠実度の維持に働くことを述べている。申請者は、S-II の転写校正促進活性をさらに増強する活性を有する Rpb9 に関する解析を行った。その結果、Rpb9 が S-II と同様に生体内での忠実度の維持と酸化的ストレス耐性に寄与していることが明らかになった。さらに申請者は、S-II の校正促進活性を増強する Rpb9 の活性が、忠実度の維持と酸化的ストレス耐性に一定の寄与をしていることを明らかにした。

第5章及び第6章において申請者は、Rpb9 が S-II の校正促進活性の増強と転写エラーの認識に働くことで忠実度を維持することを述べている。申請者は、Rpb9 による忠実度の維持と酸化的ストレス耐性の誘導において、S-II を必要とする機構である転写校正の促進と必要としない機構の二つの寄与があることを明らかにした。さらに、S-II を必要としない機構が転写エラーを認識する過程であることを示唆した。

本論文は、転写エラーの認識から校正に至る一連の機構が、生体内で転写の忠実度の維持に働くことで、酸化ストレス下での正常な細胞増殖を可能にしていることを初めて提案する点で、分子生物学並びに細胞生物学に対する貢献が認められる。よって申請者は、博士(薬学)の学位を受けるにふさわしいと認めた。