

論文審査の結果の要旨

氏名 田上俊輔

本論文は3章からなる。第1章は、イントロダクションであり、これまでの研究や関連分野の研究における課題についてまとめてある。本論文で取り扱うRNAポリメラーゼというタンパク質は細胞での遺伝子発現制御において中心的な役割を担っている酵素である。RNAポリメラーゼについてはX線結晶構造解析などの手法によっていくつかの立体構造が報告されていた。しかしながら、RNAポリメラーゼと転写因子の複合体や、転写反応の中間状態の構造についての報告は少なく、転写反応の重要な段階のうちメカニズムが解明されていない段階も多い。そのような背景を踏まえて、本論文ではRNAポリメラーゼと転写因子Gfh1の複合体のX線結晶構造解析を行っている。論文提出者はRNAポリメラーゼとGfh1の複合体の構造解析を行うことによって、Gfh1による転写制御のメカニズムを明らかにすることを目的として研究を行った。また、Gfh1が結合した状態のRNAポリメラーゼの立体構造から、転写反応自体のメカニズムについて新たな知見が得られる可能性があると考えた。関連分野の研究の課題を踏まえた上で、価値のある研究テーマ・目的を設定したと評価できる。

第2章はRNAポリメラーゼとGfh1の複合体のX線結晶構造解析の手法及び結果についてまとめてある。方法については事細かに説明しており、論文提出者が計画的に実験を行ったことがわかる。また、論文提出者が、きちんとしたX線結晶構造解析の手法を身につけていることも見て取れる。さらに、RNAポリメラーゼとGfh1の複合体の結晶を得るために非常に多くの試行錯誤を行ったことが説明されており、論文提出者が大学院の過程で熱心に研究を行ったことが

理解できる。

第3章ではRNAポリメラーゼとGfh1の複合体の結晶構造の特徴を説明した後、Gfh1による転写阻害機構の説明、さらにRNAポリメラーゼの構造変化と転写反応のメカニズムの議論がなされている。RNAポリメラーゼは非常に大きな酵素だが、その立体構造全体について詳細な観察・分析が行われており、過去に報告されていたRNAポリメラーゼとの構造比較によってRNAポリメラーゼがダイナミックに構造を変化させる酵素であることを説明している。論文提出者は、過去の生化学的な解析等と照らし合わせて、この構造変化を転写反応のトランスロケーションの段階や、転写休止・転写終結と関係のあるものではないかと議論している。これらの叙述からは、論文提出者には実験結果を分析・解釈し、さらに研究を発展させていく能力があると評価出来る。

本論文で解析されたRNAポリメラーゼとGfh1の複合体の結晶構造は、真正細菌のRNAポリメラーゼと転写因子の複合体の結晶構造としては初めて報告されたものである。この結晶構造によってGfh1による転写阻害のメカニズムが説明されたが、これは転写因子の作用メカニズムを構造生物学の立場から明確に説明した初めての例でもあり、学問的価値は非常に高いといえる。また、本論文で報告されたRNAポリメラーゼの構造変化は、現在までのRNAポリメラーゼの構造変化・転写反応のメカニズムについての議論を大きく進展させるものであり、今後本論文の内容をもとに関連分野の研究が発展していくと期待される。

なお、本論文第2章、第3章は、関根俊一・Thirumananseri Kumarevel・山本雅貴との共同研究であるが、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十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。