

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	岡部 恵美子
論文題目	浸透圧刺激による酸化ストレス耐性の獲得とその次世代への継承における small RNA の役割解析		
(論文内容の要旨)			
<p>生物は常に様々な環境ストレスに晒されている。これまでに、低用量の環境ストレスが酸化ストレス耐性の上昇や寿命の延長など、個体に有益な影響をもたらすことが報告されている。近年、親世代の環境ストレス誘因性のストレス耐性の上昇が、組織間コミュニケーションを介して、子世代にまで受け継がれることが明らかになった。しかし、この組織間コミュニケーションを担う分子や経路の詳細は、未だ明らかになっていない。本研究において申請者は、線虫 <i>Caenorhabditis elegans</i> を用いた解析から、small RNA の組織間コミュニケーションが、浸透圧刺激による酸化ストレス耐性の獲得とその継承に関与することを見出した。Endogenous small interfering RNA (endo-siRNA) 経路で機能する Argonaute タンパク質を欠損した MAGO12 変異体では、親世代において酸化ストレス耐性の上昇がみられたが、子世代ではみられなかった。一方で、micro RNA (miRNA) 経路で機能する miRNA-processing enzyme <i>drsh-1</i> 変異体では、親世代と子世代の両方でストレス耐性の上昇がみられなかった。さらに、germline nuclear RNAi 経路の構成因子である germline nuclear Argonaute HRDE-1、NRDE ファクターおよびその下流で働く H3K9 メチル化酵素 SET-25、SET-32 は、酸化ストレス耐性の継承に必要であることがわかった。以上の結果から、miRNA 経路はストレス耐性の獲得と継承の両方に関与し、endo-siRNA 経路はストレス耐性の継承にのみ関与することが示唆された。次に、組織特異的な解析によって、endo-siRNA と miRNA の生成に関与する DCR-1、miRNA の生成に関与する DRSH-1、small RNA の細胞内への取り込みに必要な膜チャネル SID-1 がストレス耐性の獲得と継承に機能する組織を検索した。その結果、ストレス耐性の獲得には神経の DCR-1 と DRSH-1、並びに、腸の SID-1 が必要であり、ストレス耐性の継承には腸の DCR-1 と DRSH-1、並びに、生殖腺の SID-1 が必要であることが明らかになった。さらに、子世代のストレス耐性の上昇には、子世代の DCR-1、DRSH-1、SID-1 が必要であることが明らかになった。以上の結果から、浸透圧刺激による酸化ストレス耐性の獲得と継承において、次のようなモデルが考えられた。(1)環境の変化に応じ、神経で生成された miRNA が腸に伝達されることで親世代のストレス耐性が上昇し、(2)腸で生成された miRNA が生殖腺へと伝達されたのち、germline nuclear RNAi 経路によるヒストン修飾を介して、ストレス耐性が親から子へと伝えられる。(3)small RNA の組織間コミュニケーションにより子世代のストレス耐性が上昇する。本研究により、浸透圧刺激による酸化ストレス耐性の獲得および継承において、異なる 2 種類の small RNA 経路が担う組織間コミュニケーションのメカニズムの一端が明らかになった。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、線虫 *Caenorhabditis elegans* をモデルとして詳細な解析を行い、低用量の浸透圧刺激によって誘導される酸化ストレス耐性の獲得と継承に関わる因子として miRNA と endo-siRNA の生成経路を同定し、それら small RNA を介した組織間伝達によって親世代から子世代へ酸化ストレス耐性が継承されることを見出した。申請者はまず、miRNA と endo-siRNA の生成に必要な RNase DCR-1 が、浸透圧刺激による酸化ストレス耐性の獲得と継承に関与することを明らかにした。次に申請者は、endo-siRNA 経路で機能する Argonaute タンパク質 WAGO がストレス耐性の継承にのみ関与すること、一方、miRNA 経路で機能する miRNA-processing enzyme DRSH-1 がストレス耐性の獲得と継承に関与することを明らかにした。さらに、子世代の線虫における *dcr-1* および *drsh-1* のノックダウンの結果から、子世代のストレス耐性の上昇においても、miRNA と endo-siRNA の生成経路が関与することを明らかにした。続いて、endo-siRNA 経路の生殖腺での機能が、ストレス耐性の継承に必要であるかを調べるため、生殖腺特異的な endo-siRNA 経路である germline nuclear RNAi 経路に着目して解析を行った。結果、germline nuclear RNAi 経路で機能する HRDE-1 と NRDE ファクター及び、その下流で機能するヒストン H3K9 メチル化酵素 SET-25 と SET-32 が、ストレス耐性の継承に必要であることを見出した。この結果は、germline nuclear RNAi 経路を介したヒストン修飾が、ストレス耐性の継承に重要であることを示唆している。さらに申請者は、small RNA の細胞内への取り込みに必要な膜チャネル SID-1 がストレス耐性の獲得と継承に関与することを見出し、組織特異的ノックダウンの実験から、腸への small RNA の取り込みがストレス耐性の獲得に、生殖腺への small RNA の取り込みがストレス耐性の継承に必要であることを明らかにした。そして、子世代のストレス耐性の上昇には、腸と生殖腺への small RNA の取り込みが必要であることを明らかにした。この結果は、small RNA の組織間輸送が親世代と子世代のストレス耐性の上昇に重要であることを示唆している。続いて申請者は、ストレス耐性の獲得と継承において small RNA が生成される組織を同定するため、DCR-1 及び DRSH-1 の組織特異的ノックアウト実験と DCR-1 の組織特異的レスキュー実験を行った。その結果、神経での small RNA の生成がストレス耐性の獲得に必要であり、腸での small RNA の生成がストレス耐性の継承に必要であることを見出した。

以上のように、本論文は生命科学に関する高度で幅広い学識、専攻分野における優れた研究能力、そして生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見もしくは概念等が示されており、論理的かつ一貫性を持って記述されている。よって博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。更に、令和3年2月12日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日：                      年                      月                      日