

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	富岡 真
論文題目	出芽酵母 uS7/Rps5 の Ser223 のリン酸化によるリボソームの成熟及び翻訳制御機構		
(論文内容の要旨)			
<p>細胞は外部の環境に応じて細胞機能を調節することで自らの運命を決定するが、このような細胞機能の調節は細胞内外の様々なセンサーによる感知を発端とし、プロテインキナーゼを始めとするシグナル伝達因子を介した細胞内シグナル伝達によって達成される。出芽酵母Ypk1はAGCキナーゼファミリーに属するセリン・スレオニンプロテインキナーゼの一種で、タンパク質翻訳と細胞増殖を正に制御している。Ypk1の発現量は細胞外栄養源の一つである窒素源の量に応じて制御されていることから、Ypk1は栄養源に応じてタンパク質翻訳を制御しているものと考えられる。しかし、その制御に関わるリン酸化基質はこれまで明らかにされていない。申請者はYpk1のリン酸化基質の機能解析を行うことにより、Ypk1によるタンパク質翻訳機構制御の解明を試みた。</p> <p>第一章で、リボソーム40Sサブユニット構成タンパク質uS7/Rps5がYpk1のリン酸化基質であること、そのリン酸化部位が223番目のセリンであることを明らかにした。またuS7がYpk1のみならずPkc1によってもリン酸化されることを見出した。</p> <p>次に第二章において、uS7のリン酸化不全変異体発現細胞の表現型解析を行うことにより、至適環境下において変異体発現細胞では総タンパク質翻訳量が減少し、細胞増殖が抑制されていることを明らかにした。その一方で、熱ストレス条件下において変異体発現細胞では特定のタンパク質の翻訳量と熱ストレス耐性が上昇していることを明らかにした。</p> <p>最後に第三章で、変異体発現細胞のリボソームに着目することでuS7のリン酸化によるタンパク質翻訳制御機構の解明を試みた。リボソームの解析を行うことによりuS7のリン酸化不全変異はuS7と40Sリボソーム小サブユニットの成熟に関与するタンパク質であるRio2タンパク質との相互作用を減弱することを明らかにした。そしてRio2が40Sリボソーム小サブユニットとの適切な結合が阻害されることによって18S rRNAの成熟を阻害され、その結果として40Sリボソーム小サブユニットの減少が惹起されることを明らかにした。</p> <p>以上、申請者によって行われた本研究はYpk1の新規リン酸化基質としてuS7を同定し、Ypk1によるリボソーム成熟制御を通じたタンパク質翻訳制御機構を明らかにしたのであり、細胞の外部環境への適応におけるタンパク質のリン酸化修飾の意義に関して重要な知見を与えるものである。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

細胞は外部の環境に応じて細胞機能を調節することで自らの運命を決定し、至適環境においては増殖を促し、過酷な環境においては自らの生命を保つ事を優先するが、このような細胞機能の調節は細胞内外の様々なセンサーによる感知を発端とし、プロテインキナーゼを始めとするシグナル伝達因子を介した細胞内シグナル伝達によって達成される。申請者は、出芽酵母のAGCキナーゼファミリーに属するセリンプロテアーゼの1種であり、タンパク質翻訳と細胞増殖を正に制御することが知られているYpk1に着目し、栄養源に応じたタンパク質翻訳制御に関わるリン酸化基質を同定し、その機能解析をおこなった。

まず、申請者は共同研究者によるYpk1の基質となる分子のスクリーニング結果を元に、リボソーム40Sサブユニット構成タンパク質uS7/Rps5がYpk1のリン酸化基質であること、またそのリン酸化部位が223番目のセリンであることを見出した。さらに、Ypk1のみならずPkc1もuS7の223番目のセリンを*in vitro*においてリン酸化することを明らかにした。

次に、申請者はこのYpk1によるuS7のセリンリン酸化のタンパク質翻訳における役割を解明するため、リン酸化不全変異体発現細胞を作成し、解析した結果、通常培養条件においてはタンパク質翻訳及び細胞増殖が遅延するが、熱ストレス条件においては熱ショックの翻訳及び熱ストレス耐性が亢進することを見出し、Ypk1によるuS7のリン酸化が栄養源に応じたタンパク質翻訳制御に重要な役割を果たしていることを見出した。さらに、申請者はuS7のリン酸化がリボソーム成熟過程における鍵因子であるRio2とリボソームとの相互作用を制御して総タンパク質翻訳量の調節をしていることを見出した。

以上の申請者の研究は、Ypk1によるリボソーム成熟制御を介したタンパク質翻訳調節の分子機構を明らかにしたものであり、細胞の外部環境への適応におけるタンパク質リン酸化修飾の重要性を示したものである。

また、本論文の全編を通して、生命科学に関する優れた研究能力と高度で幅広い学識が示されている。そして、先行研究では示されていなかった、生命科学の理解・発展に寄与する発見と概念が含まれており、論理的かつ一貫性をも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。

平成30年3月6日に、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