

京都大学	博士（生命科学）	氏名	中條 萌絵子
論文題目	低容量ストレス応答における分裂酵母ヒストンシャペロンHIRAの機能解析		
（論文内容の要旨） 細胞は外部環境から受ける多種多様なストレスに対して適切に応答するために、様々なストレス応答機構を備えている。細胞に前もって比較的低容量のストレス（プライミングストレス）を与えておくと、より強度な致死性ストレスに対して一過性に高い抵抗性を獲得する。この現象は交差耐性と呼ばれ、その分子機構は未だに明らかにされていなかった。 本研究において、申請者は、交差耐性に欠損を示す分裂酵母（<i>Schizosaccharomyces pombe</i>）変異株の解析を行い、交差耐性に必要な新規因子として分裂酵母 HIRA 複合体構成因子のひとつである Slm9 を同定した。HIRA は DNA 複製と共役しないヒストンシャペロンとしてヌクレオソームの DNA への会合などに重要な機能を果たしていることが知られている。分裂酵母は、Slm9 および Hip1 という 2 つの HIRA 蛋白質を持ち、Hip3 および Hip4 と共に進化的に保存された複合体を形成する。申請者は、4 種類の各構成因子の単独破壊株において交差耐性が欠損することを見いだし、HIRA が複合体として交差耐性に関与している可能性を示した。また、HIRA がストレス下においてストレス応答遺伝子領域に転写因子 Atf1 依存的に動員されることを明らかにした。さらに、ストレス下における遺伝子の網羅的発現解析を行い、HIRA はストレス応答遺伝子の転写を制御していることを示した。HIRA の欠損によって野生型細胞が示すストレス応答遺伝子領域への RNA ポリメラーゼ II の動員やヌクレオソームのポジショニングの変化が異常になったことから、HIRA はクロマチン構造を変化させることで転写を調節している可能性を示した。さらに、交差耐性において、プライミングストレスによってストレス応答遺伝子の発現が促進され、その結果、細胞は引き続いて起こる致死性ストレスに抵抗性を獲得すること、このストレス応答遺伝子の発現に HIRA が必要であることを示唆する結果を得た。 以上より、本論文において、申請者は、ヒストンシャペロン HIRA がストレス条件下においてクロマチン状態を制御することで遺伝子発現を変化させ、低容量ストレス応答に寄与するという新規分子機構を明らかにした。			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、「低容量ストレス応答における分裂酵母ヒストンシャペロンHIRAの機能解析」と題され、第一章 序論、第二章 材料と方法、第三章 結果、および、第四章 考察からなる。第一章では、これまでに細胞死などの明瞭な表現型をもたらす高容量ストレス反応の分子機構は詳しく解析されているのに対し、明瞭な表現型を示さない低容量ストレス反応についての知見が少ないことを指摘し、低容量ストレスによって誘導される高容量ストレスに対する一過的な抵抗性(交差耐性現象)の解析が低容量ストレス反応研究に有用である可能性を述べている。次に、本研究の目的が、申請者が在籍する研究室の先行研究によって同定された交差耐性に異常を示す分裂酵母変異株の一つについて責任遺伝子を同定し、低容量ストレス反応の分子機構を明らかにすることであることを述べている。第二章において、研究手法を述べた後、第三章において研究成果を報告している。すなわち、申請者は、当該変異株が交差耐性に異常を持つことを確認したのち、その責任遺伝子がヒストンシャペロンHIRAの構成因子であるSlm9をコードする遺伝子であることを明らかにした。また、HIRA複合体構成因子の各構成要素の単独欠損株がそれぞれ交差耐性に同程度の異常を示したことから、HIRA複合体機能が交差耐性に必要であることを示唆している。さらに、野生株、*slm9*欠損株およびHIRA複合体のもう一つの構成因子であるHip1をコードする*hip1*遺伝子の欠損株について、マイクロアレイを用いた遺伝子発現の網羅的解析を行い、HIRA欠損株では、ストレス応答遺伝子の発現誘導が起こらないことを示し、*ctt1*遺伝子のプロモーター領域におけるヌクレオソームのポジショニング解析により、HIRA複合体はヌクレオソームの位置を変化させることでストレス応答遺伝子の発現誘導を行っているモデルを提唱した。以上の成果は、従来、遺伝子発現抑制における役割が強調されてきたHIRA複合体が低容量ストレスに対してストレス応答遺伝子の発現の活性化をもたらすことでストレス反応に関与していることを初めて明らかにしたものであり、細胞のストレス応答分子機構のさらなる理解に大きく寄与するものである。従って、本論文は博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。

平成24年7月4日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行なった結果、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。

要旨公開可能日： 年 月 日