

鬼武 彰宣 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

SUMO 選択的 AAA シャペロン fidgetin/FIGL-1 による細胞内機能制御

(Regulation of cellular functions by a SUMO-selective AAA chaperone, fidgetin/FIGL-1)

ATPases associated with diverse cellular activities (AAA)タンパク質ファミリーは、基質タンパク質の立体構造をエネルギー依存的に変換する分子シャペロンで、6種類のサブファミリーに大別されている。「減数分裂／その他」とよばれるサブファミリーに含まれるfidgetin-like 1及びその線虫ホモログであるFIGL-1は、細胞分裂・配偶子形成過程への関与が示唆されているものの、その分子レベルでの機能の詳細は不明のままである。

申請者は、FIGL-1の生殖細胞内機能と役割の詳細を、不稔の表現型を示す*figl-1*遺伝子異常線虫株やそのヘテロ接合体線虫株と培養細胞(HEK293)を用いる実験などを組み合わせることで解明する研究を行った。FIGL-1は卵巣の生殖細胞の核に局在していたので、まず、分子内の核移行シグナル部位(PKRVK)を同定するとともに、移行シグナル変異体を用いて核局在が生殖細胞内機能に必須であることを明らかにした。次に、FIGL-1が、タンパク質の修飾タンパク質であるsmall ubiquitin-related modifier (SUMO)の線虫ホモログSMO-1と強く結合することを見だし、続いてFIGL-1及びSMO-1両分子において結合を担う分子内部位を同定した。さらに、結合部位変異体を用いてSMO-1との結合がFIGL-1の生殖細胞内機能に必須であることを示した。その上で、核内のSUMO化タンパク質の多くが転写因子であり、SUMO化はそれらの転写機能を抑制するという他の研究者の報告を加味して、FIGL-1の機能は、遺伝子DNA上でSUMO化された転写因子に結合し、エネルギー依存的にその分子構造を変形させることでDNAから解離させて遺伝子発現を抑制することであると推論した。

審査においては、全身的に見てのFIGL-1発現の細胞種特異性、推定した核内FIGL-1分子機能と生殖腺形成異常のつながり、卵子形成と精子形成におけるFIGL-1の役割の異同、減数分裂過程におけるFIGL-1の核内局在機構と役割、具体的なSUMO化基質分子同定を目指しての方法、fidgetin-like 1分子の動物種間での機能の異同、FIGL-1の微小管脱重合機能の有無、FIGL-1分子の立体構造上でのSMO-1との結合の詳細、FIGL-1機能消失時の核内のSUMO化タンパク質の挙動などに関する質問がなされ、おおむね満足のいく回答が得られた。

本研究は、線虫をモデルとして生殖細胞形成過程におけるfidgetin-like 1の細胞内分子機能と役割の詳細を明らかにすることで、その遺伝子変異の病態形成機構を明らかにするとともに、fidgetin等その他の「減数分裂／その他」サブファミリーAAAタンパク質の機能と役割の解明にも多くの示唆を提示したことで学位に相応しい研究であると評価された。

審査委員長 分子病理学担当教授

山本哲郎