

氏名（本籍）	西村 和帆		
学位の種類	博 士（ 農学 ）		
学位記番号	博 甲 第	7356	号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	核小体を介した細胞の運命決定メカニズムの解析		
主査	筑波大学准教授	博士（薬学）	木村 圭志
副査	筑波大学教授	農学博士	馬場 忠
副査	筑波大学教授	農学博士	深水 昭吉
副査	筑波大学教授	博士（農学）	谷本 啓司

論 文 の 要 旨

人体は様々な外的ストレスに晒されている。紫外線や化学物質は言うに及ばず、過栄養、栄養飢餓なども人体にとってストレスとなる。これらのストレスは、細胞の老化や癌化を引き起こすことにより種々の疾患の原因となる。しかし、様々なストレスがどのように細胞内で感知・統合され、細胞の運命を決定していくのかは明らかになっていない。著者は、核小体という核内構造体が、外的ストレスの統合と細胞の運命決定において極めて重要な役割を担っていることを明らかにした。

核小体はリボソーム合成の場として知られる。そこではリボソーム DNA から未成熟なリボソーム RNA (pre-rRNA) が転写され、プロセッシングを受けることにより成熟した rRNA が合成されている。核小体は膜構造を持たず、rRNA の転写とプロセッシングのバランスによって、サイズが決まっている。著者は 1) 栄養飢餓や紫外線、化学物質などのストレスが、rRNA の転写を阻害し、核小体サイズを縮小させること、2) その結果、「核小体内に存在する MYBBP1A というタンパク質が核質へと移行し、転写因子 p53 を活性化させ、『細胞死』を誘導すること」を明らかにした。

一方、著者は核小体サイズを肥大化させるストレスの存在も見出した。たとえば、癌遺伝子の活性化（癌化ストレス）や細胞分裂によるエラーの蓄積（継代ストレス）は、核小体の肥大化と p53 の活性化、細胞の恒久的増殖停止（細胞老化）を誘導する。本論文では、癌化ストレス時と継代ストレス時における核小体の肥大化と p53 の活性化メカニズムを明らかにし、ストレスと核小体、および細胞の運命決定を統合的に理解することを目的とした。

まず、癌化ストレス時には核小体での rRNA の転写が亢進し、継代ストレス時には rRNA のプロセッシング速度が低下することを見出した。どちらのメカニズムにおいても、核小体中に rRNA が蓄積して核小体サイズが肥大化することを明らかとした。また、rRNA 転写因子の過剰発現により rRNA 転写を亢進させた場合、siRNA により rRNA プロセッシングを阻害した場合のいずれにも、p53 の活性化を介した細胞老化が誘導された。これらの結果は、リボソーム合成の異常が p53 の活性化や細胞老化の原因となることを示している。加えて、p53 活性化因子を探索した結果、どちらのストレス時にも、リボソームタンパク質と 5S rRNA の複

合体である 5S RNP を介して p53 が活性化することを明らかにした。以上から、1) 癌化ストレスや継代ストレスは rRNA 転写を亢進、若しくは、rRNA プロセッシングを阻害し、核小体サイズを肥大化させること、2) その結果、5S RNP 複合体が p53 を活性化させ細胞老化を誘導することを明らかにした。

著者の以上の研究結果は、核小体がリボソーム合成の場であるだけでなく、様々なストレスを感知・統合し、細胞の運命決定を行う器官である可能性を強く示唆する。核小体がストレス感知を感知して、核小体中の rRNA 量を制御し、さらに rRNA 量が核小体サイズを決定し、細胞死や細胞老化などの運命決定が行われていることを示した。

審 査 の 要 旨

本研究は、核内小器官である核小体が、癌抑制遺伝子 p53 の活性を制御することで、ストレス時の細胞の運命決定にはたらくことを証明した。さらに、ストレス時に認められた核小体でのリボソーム合成異常が、p53 活性化の原因であることを明らかにした。近年、リボソーム生合成が阻害されると、p53 が活性化することが報告されている。しかしながら、著者の研究は、核小体が p53 の活性化のパターンを制御し、細胞死と細胞老化を分ける細胞の運命決定に関与することを初めて明らかとする独創的な研究である。さらに、各種ストレス時に細胞の運命決定が行われる分子メカニズムを解明した点が高く評価される。本研究は純粋な基礎科学の新たな知見の発見に貢献している。

それに加えて、体内に老化細胞が蓄積すると、背骨の湾曲などの加齢性疾患や糖尿病、癌を引き起こすことが近年報告されている。従って、本研究の結果を応用すれば、細胞の運命を老化から細胞死に切り替えることで、体内から老化細胞を除去し、加齢性疾患をはじめとした種々の疾患を予防・治療などの医学面への応用に貢献できることも期待できる。

平成 27年 1月 20日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。