

氏名	伊藤 英里子		
学位の種類	博 士 (農 学)		
学位記番号	博 甲 第 8150 号		
学位授与年月日	平成 29年 3月 24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	サーチュインによる <i>Aspergillus nidulans</i> の代謝制御機構の解明		
主査	筑波大学教授	博士 (農学)	高谷 直樹
副査	筑波大学教授	農学博士	星野 貴行
副査	筑波大学教授	博士 (農学)	中村 顕
副査	筑波大学教授	博士 (工学)	野村 暢彦

論 文 の 要 旨

カビには、発酵産業に利用されるものが含まれる一方、カビ毒を生産し病原性を持つものも多いことから、カビの代謝の制御機構を理解することは重要である。カビは栄養源が豊富に存在する間は対数増殖を行い、飢餓状態になると生育を停止し定常期を迎える。さらに、飢餓状態が続くと死滅期に入り自己溶菌する。真核生物が有する NAD⁺ 依存的なヒストン脱アセチル化酵素であるサーチュインは、転写抑制因子として多様な細胞プロセスに関与する。これまでカビのモデル生物 *Aspergillus nidulans* では、サーチュイン A が一部の二次代謝系遺伝子の発現を抑制することが示されていたが、本菌が有する4種類の推定サーチュイン分子の機能は不明であった。本論文はこれらの代謝制御機能の解明を目指したものである。

まず、著者は、*A. nidulans* の推定サーチュイン分子であるサーチュイン E の機能を解析した。その結果、サーチュイン E は定常期の細胞の核内に存在し、ヒストン H3 のアセチルリジン残基を脱アセチル化することが明らかとなった。また、遺伝子破壊株を用いた解析により、サーチュイン E が細胞の自己溶菌や孢子形成などの定常期の代謝を促進することを見出した。さらに、サーチュイン E が、一次代謝に関わる遺伝子のプロモーター領域に結合し、そのヒストン H3 のアセチル化レベルを低下させることによって、対数増殖期の一次代謝を抑制することを明らかとした。また、サーチュイン E が発現制御するこれらの遺伝子群は栄養飢餓に発現応答する遺伝子群と有意に一致することも示された。以上の結果から、サーチュイン E が、細胞内の栄養条件を感知することによって、生育期の移行に伴う細胞内の代謝の切り替えを担うことが明らかとなった。

次に、著者は、*A. nidulans* のサーチュイン A 遺伝子の遺伝子破壊株のトランスクリプトーム解析を行い、

サーチュイン A による遺伝子発現の制御を網羅的に解明することを試みた。その結果、サーチュイン A が二次代謝系遺伝子の発現を遺伝子クラスターごとに制御すること、さらに、その制御がゲノム全体に及ぶグローバルなものであることを見出した。また、生化学的解析によって、サーチュイン A がオースチノールとデヒドロオースチノールの生産を制御することも示した。また、サーチュイン A とサーチュイン E が発現制御する遺伝子を比較した結果、サーチュイン A は多くの二次代謝系遺伝子の発現を抑制するのに対して、サーチュイン E は一部の二次代謝系遺伝子のみを活性化することが明らかとなった。また、サーチュイン A は多くの一次代謝系遺伝子の発現を活性化させ、サーチュイン E はこれを抑制することが明らかとなった。これらの研究成果から、サーチュイン A とサーチュイン E が拮抗した生理機能を持つことが明らかとなった。

さらに、著者は、*A. nidulans* の他の 3 つのサーチュインアイソザイムの役割の解明を試みた。それぞれをコードする遺伝子の遺伝子破壊株の詳細な解析を行った結果、これらのサーチュインもサーチュイン A と同様に本菌の二次代謝系遺伝子の発現を抑制することが明らかとなった。サーチュイン C 遺伝子の遺伝子破壊株のトランスクリプトーム解析を行ったところ、サーチュイン C はサーチュイン A やサーチュイン E よりも制御する遺伝子数が少ないことが示された。

本論文の研究成果により、*A. nidulans* のサーチュインアイソザイムがそれぞれ異なる遺伝子群の転写を制御し、広範な生育期にわたって様々な代謝を制御することが明らかとなった。得られた成果は、カビを用いた有機酸などの発酵効率の改善、新たな二次代謝産物の開発、自己溶菌の制御による菌体からの有用物質の効率的な抽出、カビによる動植物病害の防除技術の開発などの産業への応用のための基礎的知見として大きく貢献するものである。

審 査 の 要 旨

これまでに生育期の移行に伴うカビの代謝の切り替えに関わる転写制御因子が発見された例はなく、本論文は、サーチュインがこの機能を発現することを初めて示した点で新規である。また、複数のサーチュインが遺伝子発現の制御に際して機能分担することの発見は、今後のカビの遺伝子発現制御の基礎研究の進展に大きく貢献するものである。カビの生育や代謝を制御することは多くの微生物産業において重要であるが、本論文はサーチュインの制御を介してこれらを人為的に制御するための基礎的知見を与えるものとしても重要であり、その農学的価値は高く評価できる。

平成29年1月19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。