分裂酵母の減数分裂におけるオートファジーの機能解析

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2016-06-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 松原, 央達 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.14945/00009587

(課程博士・様式7) (Doctoral qualification by coursework, Form 7)

学位論文要旨

専攻：バイオサイエンス

氏名：松原央達

論文題目：分裂酵母の減数分裂におけるオートファジーの機能解析

論文要旨：

オートファジーは細胞内の主要な分解機構の一つであり、酵母からマウスやヒトに至るまで真核生物において広く保存されている。オートファジーは不要なタンパク質やオルガネラの分解を行うことにより、分解産物を栄養源やエネルギー源として供給するほか、細胞のストレス応答、品質管理、アポトーシスといった機能を担っている。これらの働きによりオートファジーは、発生や分化に伴う細胞内の再構築や、細胞分裂をあまり行わない神経細胞などのメンテナンスに寄与していると考えられている。ヒトではオートファジーが神経疾患などの病気やがんに関与することが指摘されており、その働きを明らかにすることは医学的にも重要である。酵母においては、オートファジーは窒素源枯渇下における細胞分裂に必要であり、分裂の開始に栄養源の供給を行う働きを持つ。出芽酵母では、窒素源枯渇下においてオートファジーは体細胞分裂期を開始するために必要なアミノ酸を供給する。また、分裂酵母では、窒素源枯渇下で起こる減数分裂においてオートファジーは、その開始に必要な窒素源の供給を行っている。これらの事実は、分裂期の進行に必要な栄養源を供給するためにオートファジーの働きが重要であることを想起させる。しかし、オートファジーの分裂期における働きや細胞分裂に伴って起こる染色体分配への寄与については全く知られていなかった。本研究では、オートファジーを欠いた分裂酵母の減数分裂を詳細に解析することにより、減数分裂におけるオートファジーの複数の働きを見出した。

分裂酵母は通常一倍体であり、窒素源豊富な環境では体細胞分裂によって増殖する。窒素源の少ない環境に移ると2つの細胞が接合し二倍体となり、その後直ちに減数分裂を開始する。そして2回の核分裂を経て4つの胞子を形成する。本研究では、減数分裂の染色体分配機構の解明するために、減数分裂期の染色体分配が異常になる分裂酵母変異株のスクリーニングを行い、4株の染色体分配異常変異株を取得した。得られた変異株はオートファジーの働きに必須な因子をコードする *atg1⁺*、*atg7⁺*、*atg14⁺* 遺伝子のいずれかに変異を持ち、オート

ファジーの活性が失われていた。得られたオートファジー変異株は窒素源枯渇下では接合せず、少量の窒素源を与えると接合し減数分裂したが、このとき顕著な異常を示した。これらの変異株は、核膜、核小体、染色体の形態に異常を示し、減数分裂期の正常な核構造の形成にオートファジーが必要であると考えられた。また、減数分裂の進行に窒素源を必要とし、減数分裂の前期まで誘導した細胞を窒素源の無い培地に移すと、オートファジー変異株では減数分裂の進行が停止し、その後の核分裂が起こらなかった。このことは減数分裂の進行にオートファジーによる窒素源供給が必要であることを示している。さらに、染色体分配にも異常が見られた。染色体の分配はスピンドルと呼ばれる構造体が伸びて染色体を細胞の両極に引き分けることで行われている。オートファジー変異株ではこのスピンドルが過剰に伸長し、さらに、減数第一分裂において染色体がスピンドルから脱落するという異常が見られた。分裂期に染色体と微小管との結合を解き、さらに、スピンドルの伸長を制御する因子として Aurora キナーゼが知られているが、オートファジー変異株では Aurora キナーゼが染色体とスピンドルとの結合部位およびスピンドル上において過剰に局在していた。そして、Aurora キナーゼの活性を低下させると、染色体の脱落、スピンドルの過剰伸長が解消された。これらの結果は、オートファジー変異株で見られた染色体分配の異常はオーロラキナーゼの働きが強まることで起きていることを示唆している。このことから、オートファジーは Aurora キナーゼの正常な制御に必要であると考えられた。

以上のように、本研究では新たに、オートファジーが減数分裂期において、核のタンパク質の制御に関与していること、窒素源の供給を行っていること、正しい染色体分配に必要であること、さらに、Aurora キナーゼの局所的な活性が過剰になることを防ぐことで染色体分配に寄与していることを見出した。これらの事実は、オートファジーが減数分裂における染色体分配の制御に重要な役割を果たしていることを示している。