



Title	Study on Mediator as a regulator of heterochromatin assembly [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	大屋, 恵梨子
Citation	北海道大学. 博士(理学) 甲第11091号
Issue Date	2013-09-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/53916
Rights(URL)	http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Eriko_Oya_review.pdf (「審査の要旨」)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士(理学) 氏名 大屋 恵 梨子

主査 教授 村上 洋 太
審査担当者 副査 教授 坂口 和 靖
副査 教授 石 森 浩一郎

学位論文題名

Study on Mediator as a regulator of heterochromatin assembly
(ヘテロクロマチン形成の制御因子としてのメディエーターに関する研究)

博士学位論文審査等の結果について (報告)

凝縮した構造を持ち転写に不活性なヘテロクロマチンはエピジェネティックな遺伝子発現制御だけでなく、染色体やゲノムの維持にも深く関わることから重要な研究対象となっている。ヘテロクロマチン解析の優れたモデル生物である分裂酵母において、外来核酸制御に関与する RNA 干渉(RNAi)と異常な RNA 分解をおこなうエクソソーム系の二つの RNA プロセシング系が、独立してヘテロクロマチン形成に関与することが示された。これは、RNA 転写や RNA プロセシングとヘテロクロマチン形成の間に共役があることを示しているが、その共役の分子機構についてはほとんど未解明である。

本論文では、この分裂酵母のヘテロクロマチン形成と転写・RNA プロセシングの共役機構を明らかにすることを目的としている。RNAi 依存性、エクソソーム依存性ヘテロクロマチン形成はヘテロクロマチン内の RNA ポリメラーゼ II による non-coding RNA (ncRNA) の転写を契機におこることから、著者は転写調節因子や細胞内シグナルを Pol2 に伝達するメディエーター複合体に着目した。20 以上のサブユニットからなる大きな複合体で、Head, Middle, Tail, Kinase の 4 つの構造的ドメインをもつメディエーターは、転写関連の重要な機能をもつことが予想されるが、その機能の実態は書くドメインの機能を含め明確ではない。

著者はメディエーターのサブユニットのうち細胞増殖に必須でないサブユニットを中心にそれらの変異株を解析したところ、Head ドメインを構成する、*med18*, *med20* の破壊株および Head ドメイン近傍に位置する Middle ドメインの *med8*, *med31* の変異株でセントロメア周辺部ヘテロクロマチン形成が損なわれる事を見いだした。しかし、他の Middle, Tail, Kinase ドメインのサブユニットの変異株ではヘテロクロマチンは影響を受けず、Head ドメインおよびその周辺領域がヘテロクロマチン機能に重要な役割を果たすことが示唆された。

エクソソーム依存および RNAi 依存ヘテロクロマチン形成どちらのシステムも、それに関与する因子がヘテロクロマチン上に集合して機能する。著者はまず遺伝学的解析から *Med18*, *Med20* がエクソソーム依存系に必要であることを示した。さらに、エクソソーム依存系の主要構成因子 *Rrp6* のヘテロクロマチン局在が *med18* 破壊により影響を受けないことから、メディエーターが *Rrp6* のヘテロクロマチン局在後のステップで機能する事を明らかにした。一方、著者は RNAi 因子によりヘテロクロマチン ncRNA から合成される siRNA が *med18*, *med20*, *med8*, *med31* 変異で大きく減少していることを見だし、メディエーターが RNAi 依存性ヘテロクロマチン形成にも関与することを示した。*med18* 破壊株では RNAi 因子のヘテロクロマチン局在は影響を受けず、メディエーターが RNAi 因子のヘテロクロマチン集合後に機能する事が示された。つまり、どちらの系でも、ヘテロクロマチン形成に必要な ncRNA のプロセシングの過程でメディエーター、特に Head ドメイン領域が機能していることになる。以上の結果は、メディエーターが RNA プロセシングの制御を介して転写とヘテロクロマチン形成を共役していることを示している。これはメディエーターがクロマチン構造制御に関与する事を、その具体的機能と共に明確に示した最初の報告で、高く評価できる。

さらに、著者はメディエーターがヘテロクロマチン内での ncRNA 転写に抑制的に働

くというごく最近の報告が用いた実験手法に疑問をもち、新たな条件で実験をおこなうことで、メディエーターが逆に促進的に働くことを明確に示した。これは、従来の知見を訂正するもので、重要なものである。

これを要するに、著者は、ヘテロクロマチン形成過程におけるメディエーターの機能について新知見を得ており、クロマチンを介したエピジェネティックな遺伝子発現制御の理解のみならず、今まで未知でその解明が待たれるメディエーターの機能の理解に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。