



Title	Novel Regulators of piRNA-Mediated Genome Defense in Drosophila
Author(s)	一色, 和奏
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/105608
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (一 色 和 奏)	
論文題名	Novel Regulators of piRNA-Mediated Genome Defense in <i>Drosophila</i> (ショウジョウバエpiRNA経路における新規制御機構の解明)
論文内容の要旨 Transposable elements (TEs) threaten genome integrity, particularly in germline cells where mutations are heritable. The PIWI-interacting RNA (piRNA) pathway defends against TE mobilization, but the complete regulatory network remains incompletely understood. This thesis characterizes two regulatory mechanisms in piRNA-directed TE silencing in <i>Drosophila melanogaster</i> germline. First, I functionally characterized Kumo, a protein containing a RING domain and five Tudor domains. I demonstrated that Kumo functions as a RING-type E3 ubiquitin ligase essential for transposon suppression. I also found out that RING domain is required for Kumo localization to nuage and its silencing activity. <i>In vitro</i> assays confirmed E3 ligase activity, and <i>in vivo</i> experiments revealed that Kumo undergoes auto-ubiquitination. This establishes ubiquitination as a critical regulatory layer in the piRNA pathway. Second, using proximity-dependent biotin labeling of PIWI proteins, I identified Set1, a histone H3K4 methyltransferase, as a proximity factor of Piwi. Set1 depletion causes dramatic derepression of telomeric transposons (<i>HeT-A</i>, <i>TART</i>, <i>TAHRE</i>) that maintain <i>Drosophila</i> telomeres. Set1 is specifically required for producing piRNAs targeting these transposons and functions through both catalytic activity-dependent and -independent mechanisms. Chromatin profiling revealed that Set1 cooperates with Piwi to maintain a unique bivalent chromatin state at subtelomeric piRNA clusters, characterized by co-occurring H3K4me2/3 and H3K9me3 marks. Collectively, this thesis demonstrates that piRNA-mediated genome defense employs multilayered regulation through cytoplasmic protein modification and chromatin control.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (一 色 和 奏)			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	甲斐 歳恵
	副 査	教授	立花 誠
	副 査	教授	廣瀬 哲郎
	副 査	教授	池田 史代

論文審査の結果の要旨

piRNA (PIWI-interacting RNA) と呼ばれる小分子RNAを介した防御機構によって、生殖細胞のゲノムはトランスポゾンによる破壊から保護されているが、その全容はいまだ解明されていない。本研究では、ショウジョウバエ卵巣における、piRNA経路の制御因子について機能解析を行った。

第一章では、Kumoが保存されたRINGドメインを介してE3ユビキチンリガーゼ活性を持つことを生化学的に実証し、Kumoのユビキチンリガーゼ活性と細胞内局在がトランスポゾン抑制に不可欠であることを新たに示した。

第二章では、PIWIタンパク質のTurboIDを用いた近接プロテオーム解析によってヒストン3K4メチル化酵素であるSet1をPiwiの近接因子として同定し、その機能解析を行った。Set1の生殖細胞特異的ノックダウン (*set1*-GLKD) により、特にテロメア領域に存在する*HTT*ファミリーのトランスポゾンの顕著な脱抑制が生じ、*HTT*標的piRNAが特に減少することが明らかになった。さらに、CUT&Tag解析により、Set1はサブテロメア領域のpiRNAクラスターにおいて、クラスターの特徴であるH3K9me3の維持に重要であることが明らかとなった。

本研究成果は、生殖細胞のゲノム安定性維持機構の解明に大きく貢献するものである。特に、第二章の成果は国際査読つき雑誌へ投稿し、査読コメントを得ており、博士の学位を授与するに値するものと認める。なお、チェックツール “iThenticate 2.0” を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添えます。