OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	出芽酵母における基礎転写の遺伝的制御機構
Author(s)	水野, 貴之
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3143993
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	水野貴之（みずの たかゆき）
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	第 13879 号
学位授与年月日	平成10年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 工学研究科応用生物工学専攻
学位論文名	出芽酵母における基礎転写の遺伝的制御機構
論文審査委員	（主査） 教授 原島 俊 （副査） 教授 室岡 義勝　教授 卜部 格　教授 山田 靖宙 教授 小林 昭雄　教授 菅 健一　教授 塩谷 捨明 教授 吉田 敏臣　教授 関 達治　教授 金谷 茂則 教授 二井 将光

論文内容の要旨

本論文は，出芽酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）における基礎転写の制御機構についての研究成果をまとめたものであり，序文，本文4章および総合考察からなっている。

序文では，今後ますます発展するバイオテクノロジーにおいて，遺伝子組み換え技術をより安全に応用するためには，多くの遺伝子の基礎転写に共通して作用する制御機構の解明が重要であることを指摘するとともに本研究の目的と意義を明確にしている。

第1章では，真核生物遺伝子の転写制御機構とクロマチン構造について，既に確立された知見をまとめ，本研究を行うに至った経緯をさらに詳しく述べている。

第2章では，出芽酵母において広範囲の遺伝子の基礎転写の抑制に作用する遺伝子の同定，及びその機能解析を目的として，転写活性化因子が働かない条件下でも高い発現が見られる変異株の分離，解析を行っている。そのうちの一つが*SIN4*遺伝子の変異であることを示し，さらに，*sin4*変異株では，TATA box を含む down-promoter に依存した基礎転写が活性化されており，*sin4*変異株で転写が活性化されない遺伝子の down-promoter 上流には，基礎転写を制御する配列が存在していることを示している。

第3章では，出芽酵母の減数分裂，胞子形成に必須の*IME1*遺伝子の転写が Rme1 抑制，Sin4 -Rgr1 抑制に加えて，Tup1-Ssn6 抑制を受けている事を示し，*IME1* プロモーターにおける作用領域の限定を行っている。さらに，Rme1 抑制，Tup1-Ssn6 抑制と Sin4-Rgr1 抑制との遺伝的相互作用の解析，およびヌクレオソーム構造，環状プラスミドの超らせん密度の解析によって，Sin4 タンパクはヌクレオソーム構造ではなく，より高次なクロマチン構造に関与して，基礎転写の抑制に作用する因子である可能性を示している。

第4章では，*sin4*変異によってもたらされる基礎転写の活性化が起こらない*ABE1-1*変異株の分離と解析を行い，*ABE1－1*変異が*GAL11*遺伝子の変異であることを示している。さらに，*ABE1-1*変異は*sin4*変異によって活性化する基礎転写を減少させるが，転写活性化因子 Pho 4 タンパクの働きには影響を与えない事を示している。以前に報告されている *in vitro* の転写系で Abe1（Gal11）タンパクが基礎転写に対して活性化能を持つ事実及び，本研究によって得られた知見から，Abe1（Gal11）タンパクが，*in vivo* でも基礎転写の活性化因子として働いており，野生型株では，Sin 4 タンパクによってその作用が抑えられているとのモデルを提示している。

総合考察では，真核生物の基礎転写の活性化機構に関するモデルを提案し，ゲノムレベルでのクロマチン構造解析

への *sin4* 変異株の利用や得られた知見の物質生産や医療への応用の可能性を考察している。

論文審査の結果の要旨

本論文は，真核生物の基礎転写制御機構について，出芽酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）をモデル生物として行った遺伝学的研究をまとめたものであり，主な成果を要約すると以下の通りである。

(1)出芽酵母において転写活性化因子が働かない条件下でも高い発現が見られる変異株として分離した *bel* 変異株の多くでは，TATA box を含む down-promoter に依存した転写が活性化されることを示し，さらに *BEL2*（＝*SIN4*），*BEL5*（＝*RGR1*）遺伝子が基礎転写抑制に作用する因子であることを示している。

(2)*sin4* 変異株で転写が活性化されない遺伝子の up-promoter 上流には，基礎転写を抑制する配列が存在する事を示し，この上流を除去すればすべての遺伝子の基礎転写が活性化する可能性を検討している。さらに，*sin4* 変異株で活性化される基礎転写を抑制する配列を分離している。

(3)酵母の減数分裂，胞子形成に必須の *IME1* 遺伝子の転写が Rme1 抑制，Sin4-Rgr1 抑制に加えて，Tup1-Ssn6 抑制を受けている事を明らかにし，*IME1* プロモーターにおける作用領域を限定している。

(4)Rme1 抑制，Tup1-Ssn6 抑制と Sin4-Rgr1 抑制との遺伝的相互作用の解析，およびヌクレオソーム構造，環状プラスミドの超らせん密度の解析から，Sin 4 タンパクはヌクレオソーム構造ではなく，より高次なクロマチン構造に関与して，基礎転写の抑制に作用する因子であることを示唆している。

(5)*sin4* 変異株では，Abe1（Gal11）タンパクが基礎転写の活性化に作用していること，*ABE1-1* 変異は転写活性化因子 Pho 4 タンパクの働きには影響を与えないこと，さらに野生型株では，Sin4 タンパクによってその作用が抑えられているとのモデルを提示している。

以上のように，本論文では，出芽酵母をモデル生物として多くの遺伝子の基礎転写に共通して作用する活性化因子 *ABE1*（＝*GAL11*），及び抑制因子 *BEL2*（＝*SIN4*）を同定し，さらに，Abe1 と Sin4 が遺伝学的に相互作用していることを示したものである。出芽酵母では，染色体上の多くの遺伝子の基礎転写が Gal11 によって正の制御を受けているが，それが野生型株では，Sin4 によって抑制されている可能性，及び基礎転写の制御がクロマチン構造に関与する可能性を示している。これらの成果は，真核生物遺伝子の基礎転写が転写活性化因子及び抑制因子によってクロマチンレベルで制御されている可能性を提示するとともに真核生物遺伝子の転写抑制機構の理解が不可欠である遺伝子工学的物質生産や基礎医学などの分野に貢献するところが大きい。よって，本論文は博士論文として価値あるものと認める。