別紙1－1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※　甲　　　第 10590 号

氏　　　名　栢植 真亜沙

論 文 題 目
Analysis of UV-induced DNA Damage Response by Gene Technology
(紫外線によるDNA損傷応答反応の遺伝子工学的研究)

論文審査担当者

主査	名古屋大学	教授	飯島 信司
委員	名古屋大学	教授	本多 裕之
委員	名古屋大学	准教授	西島 謙一
委員	名古屋大学	教授	北島 健

別紙１－２

論文審査の結果の要旨

柘植真亜沙君提出の論文「Analysis of UV-induced DNA Damage Response by Gene Technology(紫外線による DNA 損傷応答反応の遺伝子工学的研究)」は、紫外線に対する有効な防御法の開発を最終目標として、ヒト細胞の紫外線による損傷回復機構を解明したものである。

現在、オゾンホールの拡大により紫外線照射量が増加しているが、これによるガンや皮膚の損傷などが危惧されておりその対策が重要な問題となっている。細胞は紫外線、放射線、化学物質などの外部刺激、あるいは活性酸素などの内部刺激により常に DNA に損傷を受けているが、生体内にはこのような DNA 損傷に対応した複数の修復機構が備わっているため正常な生命活動が維持されている。一方、DNA 修復機構に欠陥がある場合、DNA 上の損傷を正しく修復できず、遺伝子の転写や翻訳、DNA 複製など正常な生命活動が維持できないばかりでなく、突然変異の誘発とそれによる細胞老化、ガン、細胞死などが引き起こされる。第１章ではこのような研究の背景とその必要性について述べた。

第２章では、DNA の修復のうち紫外線による損傷の修復メカニズムに着目した。細胞に紫外線を照射すると、DNA の構成成分であるチミンが二量体化し突然変異の原因となる。柘植君は、チミン二量体のうちシクロブタン二量体を認識、結合するセンサータンパク質である DDB2 に着目し、このタンパク質が紫外線依存的に SUMO 化と呼ばれるペプチドによる修飾を受け、これにより DNA 損傷修復が活性化されることを示した。またこの修飾を触媒する酵素（SUMO リガーゼ）として PIASy を同定した。これらより紫外線による DNA 損傷修復反応が SUMO 化によって制御されていると推定した。

第３章では、SUMO 化が紫外線により損傷した DNA の修復反応に影響を及ぼすことを実証した。現在、生体において SUMO 化を触媒する酵素として６種が知られているが、これらの遺伝子を個別にノックダウンし細胞内でその発現を止めた状態で DNA 損傷修復能を測定することにより、PIASy 以外に PIAS1 及び Pc2 と呼ばれる SUMO 化酵素が修復反応に深く関わっていることを示した。さらに紫外線による DNA 損傷修復関連タンパク質のうち、PIAS1 が触媒する SUMO 化修飾のターゲットとなるタンパク質を推定した。

第４章では、広く修復に影響を及ぼす染色体 DNA の構造変換に着目した。DNA の修復には一般的に染色体 DNA の高次構造がほどけある程度伸展した状態にあることが必要であるが、この DNA の構造変換に関与する SWI/SNF と呼ばれる複合体の構成タンパク質のひとつである BRG-1 の発現制御メカニズムを解析し、その発現に必須な転写因子を同定した。

終章では、これらをまとめ紫外線による DNA 損傷修復における SUMO 化修飾の意義について考察した。

以上のように、本研究は紫外線に対する生体反応機構の一部を解明したもので、学問上のみならず、紫外線量が増加している現在、その防御方法を開発するという産業上の視点からも価値の高いものである。よって本論文提出者柘植真亜沙君は博士（工学）の学位を受けるのに十分な資格があるものと判定した。