

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)	氏名	TOMAS PLUSKAL
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目 Comprehensive metabolomic analysis of the fission yeast, <i>Schizosaccharomyces pombe</i> (分裂酵母の網羅的メタボローム解析)			
論文審査担当者			
主 査	准 教 授	上 野 勝	印
審査委員	教 授	山 田 隆	印
審査委員	教 授	土 屋 英 子	印
審査委員	教 授	田 中 伸 和	印
審査委員	客員教授	平 田 大	印
〔論文審査の要旨〕			
<p>生物は代謝によって多種多様な代謝産物を生産する。生体内に存在する全代謝産物を網羅的に解析することをメタボローム解析という。これらの代謝産物の生成は、栄養状態の変化やがんなどの病気、加齢にともなっても変化する。従って、代謝産物の変化を解析する技術は、栄養状態の変化や、病気の診断、様々な生物学的反応の解析に有用である。分裂酵母は、出芽酵母と同様に優れたモデル生物であり、ノーベル賞を受賞した細胞周期の研究や、その他の多くの重要な生物学的発見に大きく貢献してきたが、これまでにほとんどメタボローム解析の報告がなかった。本研究では、世界ではじめて分裂酵母のメタボローム解析を大規模に行う手法の開発を行った。第一章では、イントロダクションとして、メタボローム解析の背景について述べられている。</p> <p>第二章では、分裂酵母のメタボローム解析の手法を開発し、その手法を用いて実際に解析を行った結果を紹介している。具体的な手法としては、細胞を冷メタノールで固定した後、細胞を破砕し、細胞抽出物から、代謝産物を抽出し、液体クロマトグラフィーで分離した代謝産物を質量分析器で解析した。6000以上のピークが検出でき、その内、123の代謝産物が同定できた。さらにその内の108の代謝産物は、標準物質と全く一致することが確認できた。</p> <p>グルコースは生物にとって最も重要な栄養である。分裂酵母において、栄養素としてグルコースが枯渇したときの細胞の応答は完全には解明されていない。そこで、第三章では、栄養状態（グルコース）の変化がどのように代謝産物の生成に影響を与えるのかを解明することを試みた。驚いたことに、実験室で使われているグルコースの濃度（111mM）よりはるかに薄い濃度（5.6mM、ヒトの血液中のグルコース濃度と同様）でも、分裂酵母は正常に細胞分裂を行った。それ以上低い濃度のグルコース条件では、細胞分裂に様々な変化が見られた。グルコースが枯渇した条件のメタボローム解析の結果、この条件で代謝</p>			

産物の生成が上昇する化合物を複数同定することに成功した。その中にエルゴチオネインが含まれていた。

エルゴチオネインは、抗酸化作用、DNA の損傷や過酸化脂質の生成を防ぐ働き、光による肌の老化を抑制する効果が期待されており、ヒトの健康への貢献が期待されている物質であるが、そのメカニズムの解明は十分に進んでいない。また、分裂酵母では、エルゴチオネインの代謝経路が同定されていなかった。そこで、第四章では、メタボローム解析と遺伝学的解析を組み合わせることで、分裂酵母のエルゴチオネインの代謝経路の同定を試みた。その結果、分裂酵母のエルゴチオネインの生成には2つの遺伝子が関係していることを世界ではじめて発見し、それらの遺伝子を *egt1⁺*、*egt2⁺* と名付けた。さらに我々は、*egt1⁺* を過剰に発現する遺伝子改変酵母を作成し、その代謝産物の変化を解析した結果、予想される化合物であるエルゴチオネインの生産が増加することを発見した。さらに同定した遺伝子は、セレンを含む培地では、セレノネインを合成することも発見した。セレノネインは、エルゴチオネインよりも抗酸化活性が高いことが示唆されているが、その機能はほとんどわかっていない。本研究によって、開発された酵母を使ってセレノネインを人工的に生産することで、セレノネインの機能の解明に貢献することが期待できる。

第五章では、本研究の結論や今後の展望が述べられている。本研究で開発された分裂酵母のメタボローム解析の手法は、グルコース飢餓応答に関する新しい代謝産物、代謝経路の解明に貢献するだけでなく、エルゴチオネインの合成経路の発見にも貢献した。このようにメタボローム解析と遺伝学的手法を組み合わせた新しいシステムズバイオロジーの技術を使うことで、今後、代謝や栄養応答に関する更なる知見が得られることが期待できる。さらにそれらの研究はヒトの健康や長寿に貢献することが期待できる。