

氏名	小野田 彰久
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5071 号
学位授与の日付	平成26年12月31日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Nuclear dynamics of topoisomerase II β reflects its catalytic activity that is regulated by binding of RNA to the C-terminal domain (トポイソメラーゼ II β のC末端ドメインへRNAが結合することにより酵素の核内動態と酵素活性が制御されている)
論文審査委員	教授 大橋 俊孝 教授 松井 秀樹 准教授 近藤 洋一

学位論文内容の要旨

DNA トポイソメラーゼ II (topo II) は二本鎖 DNA の切断と再結合により DNA のトポロジーを変換する酵素で、核内の様々な機能に参与している。これまでの研究結果から酵素の活性制御を担う領域は、活性そのものには必要でない C 末端ドメイン (CTD) であると示唆されていたが、細胞核内での酵素の動態および活性制御機構は不明であった。本研究では、EGFP を付加した野生型あるいは変異型 topo II β をヒト培養細胞で発現し、生細胞の核内での酵素活性の変化と核内局在の動的変化を解析した。Topo II β は核質と核小体間をダイナミックな平衡関係でシャトルし、核質ではゲノム DNA に作用して酵素活性を示すが核小体では RNA にテザリングして不活性な酵素として存在していることが明らかになった。ヒト培養細胞から分画した RNA と、精製 topo II β (野生型あるいは各種変異型) を用いて、RNA が酵素活性に及ぼす影響、および RNA と酵素標品との結合を *in vitro* で検討した。RNA は CTD に存在する 50 アミノ酸残基からなる新規ドメイン (CRD と名付けた) に結合して酵素の活性を阻害することが明らかになった。このドメインは酵素の核小体への集積にも関与していた。これらの結果から、topo II β の核内動態と酵素活性は新規ドメイン CRD と細胞 RNA の相互作用によって制御されていることが明らかになった。

論文審査結果の要旨

本研究は、生細胞の核内で DNA トポイソメラーゼ II β (topo II β) の活性制御はどのように行われているのかを明らかにする目的で、酵素活性の変化と核内局在の動的変化を解析したものである。topo II β は核質と核小体感をダイナミックな平衡関係でシャトルし、核質ではゲノム DNA に作用して酵素活性を示すが核小体では RNA にテザリングして不活性な酵素として存在することを明らかにした。RNA は topo II β の C 末端ドメイン (CTD) に存在する 50 アミノ酸残基からなる新規ドメイン (CRD と名付けた) に結合して酵素活性を阻害することも明らかにした。このドメインは酵素の核小体への集積にも関与していた。これらの知見は、topo II β の核内動態と酵素活性が新規ドメイン CRD と細胞 RNA の相互作用によって制御されていることを示す価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。