

論文審査の結果の要旨

氏名 久永 哲也

本論文は General introduction, Chapter I, Chapter II, General discussion からなる。論文提出者は本論文で、シロイヌナズナの DNA 損傷応答のうち、ATM に依存した応答経路が植物の葉の発生、とくにサイズ制御に与える影響について解析している。

シロイヌナズナをモデル系としてこれまでに、葉においては発生途上で細胞数の減少が生じると、それを補うかのように個々の細胞サイズが増大するという、補償作用とよばれる減少が確認されている。提出者は、その補償作用のメカニズムを解明すべく、典型定期的な補償作用を発現する変異体の一つ、*fugu2* を分子遺伝学的に解析してきた。思いがけず変異体の原因となっている *FUGU2* 遺伝子は、CAF-1 複合体のうちの一つをコードする *FAS1* 遺伝子であった。提出者は、この *FAS1* の機能欠損が、いかにして葉の細胞数減少を引き起こすのかを調べるべく、*fugu2* 変異体と野生株との間で行なわれたマイクロアレイデータを公共データベース上の他のマイクロアレイデータと照合し、DNA 損傷応答と関係があるのではないかという仮説を立てた。

続いて DNA 損傷応答の鍵となる 2 因子、ATM と ATR に着目し、そのどちらに依存して *fugu2* が異常を引き起こすのか、遺伝学的、また分子遺伝学的に解析を進めた。その結果、*fugu2* 変異体における葉の細胞数減少は ATM に依存した応答経路に依っていることが判明した。さらなる細胞動力学的解析およびフローサイトメトリーによる核内倍加の解析から、こうした ATM に依存した細胞増殖停止が、葉の細胞数を減少させると共に、核内倍加を促し、その結果として細胞の異常肥大が起きるのではないかという結論が得られている。加えて、ATR 依存経路はこれとは独立に、葉の細胞の異常肥大にかかわっている可能性も指摘されている。

次に提出者は、*fugu2* 変異体と野生株との間で行なわれたマイクロアレイデータの中から、ATM に依存した応答経路に含まれる因子の探索を進めた。その結果、新たに有力な因子を発見し、*DDI1* と名付けている。*DDI1* がコードする DEAD/DEAH type helicase は *fugu2* 変異体において発現上昇し、その発現上昇は *atm* 変異によって抑圧される。また *ddi1* 変異は、*fugu2* 変異体における細胞数減少を大幅に改善する。さらに *ddi1* 変異は、根の分裂組織近傍における *fugu2* 変異体の細胞死を消失させることが見いだされた。また *DDI1* は 2 重鎖 DNA 損傷を引き起こす薬剤によっても発現誘導されることが確認された。その他多角的な解析から、提出者は、*DDI1* は ATM に依存した 2 重鎖 DNA 損傷応答の中で、修復に関与する重要因子である可能性が高いと結論づけている。

上記の知見は、これまで個別に行なわれてきた補償作用のメカニズム研究、DNA 損傷の応答機構の研究、そして DNA 修復のメカニズム研究を、1 つのストーリーとしてまとめ

上げた点、今後の発展が大いに期待できる研究と評価される。特に、DNA 損傷から植物の発生制御への連関について焦点を当てた研究として、独自性の高い重要な研究である。

以上に基づき、General discussion では表題の通り、シロイヌナズナの DNA 損傷応答のうち、ATM に依存した応答経路が植物の葉の発生、とくにサイズ制御に与える影響について考察を展開している。全体として、論文の英語は質の高いものであった。

本論文の Chapter 1 に相当する内容は、提出者を筆頭著者として、すでに植物の環境応答に関する国際誌 *Plant Physiology* 誌に掲載されている。なおこの論文は、Ferjani Ali 博士、堀口吾朗博士、石川直子博士、藤倉潮博士、久保稔博士、出村卓博士、福田裕穂博士、石田喬志博士、杉本慶子博士、塚谷 裕一博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となって解析及び検証を行なったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できるものと認めるものである。