［ 別 紙 ２ ］

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者氏名　片山　琢也

プロテインキナーゼ C（PKC）は菌類から高等動物まで保存されたセリン／スレオニンキナーゼである。糸状菌 *Aspergillus nidulans* の PKC である PkcA は細胞壁の完全性維持に関わるシグナル伝達経路（cell wall integrity（CWI）経路）において中心的な役割を担うことが強く示されている。これまでに PkcA が生育に必須な機能を持つことが強く示唆されている他、細胞壁の完全性維持だけでなく極性生長や隔壁形成、分生子形成、ペニシリン合成などに関与することが示唆されている。しかし、PkcA がこれらの現象に関わるメカニズムはほとんど明らかになっておらず、また、PkcA がこれら以外の現象にも関与する可能性も考えられる。本論文は PkcA の関与する現象やそのメカニズムを明らかにすることを目的として解析を行ったものである。

第 1 章では、まず活性化型 PkcA を高生産できる R429A 株、及び CWI 経路の転写因子をコードする *rlmA* を欠失した野生型株、R429A 株を作製し、これらの株を用いた細胞壁合成酵素遺伝子群の転写解析から、PkcA が RlmA 依存的、非依存的に複数の細胞壁合成酵素遺伝子の転写を制御することを示唆している。また、*pkcA* 温度感受性株（*pkcA*-ts 株）を用いた PkcA 失活条件における細胞壁合成酵素遺伝子群の転写解析から PkcA が高温条件における細胞壁合成酵素遺伝子の転写制御に必要であることを示している。

第 2 章では、42℃において *pkcA*-ts 株では分生子発芽時に細胞内における活性酸素種の蓄積や DNA の断片化が見られたことから PkcA が高温条件におけるアポトーシス誘導の抑制に関与することを示している。また、極性の指標となる F-アクチンの観察から、PkcA が高温条件における分生子発芽時の極性の確立や、菌糸生長時に高温ストレスに曝された際の菌糸の脱極性化後の再極性化に必要であることを示している。さらに、CWI 経路の MAP キナーゼカスケードの構成因子をコードする *bckA* の欠失株を作製し、この株を用いた解析から、このカスケードは高温条件における分生子発芽時のアポトーシス誘導の抑制には必要であるが、高温条件における分生子発芽時の極性の確立や高温ストレス時

に脱極性化した菌糸の再極性化には必要ないことを示している。

第３章では、PkcA 活性化条件、失活条件における網羅的転写解析から PkcA がカルシウム応答シグナル伝達経路や高浸透圧応答シグナル伝達経路を負に制御することを示唆している。また、マイコトキシンである sterigmatocystin（ST）の合成制御機構の解析から、転写制御因子である AnBH1 が ST 合成を負に制御すること、PkcA が AnBH1 非依存的にも ST 合成制御機構において中心的な役割を担う転写因子をコードする *aflR* の転写制御を介して ST 合成を負に制御することを示している。

以上にように、本研究は *pkcA* 条件変異株を用いた解析により、これまでに PkcA の関与が知られていない複数の現象に PkcA が関与することを明らかにし、これらに関わる PkcA の機能の一部が CWI 経路とは独立した機能であることを示したものであり、さらに糸状菌における PKC の新規な機能という点においても学術上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。