

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 打野 亮
 学位 位 博士 (理学)
 学位記番号 新大院博 (理) 第 403 号
 学位授与の日付 平成 28 年 3 月 23 日
 学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
 博士論文名 ラミンタンパク質によるクロマチン構造の形成と筋肉組織分化の制御機構に関する研究

論文審査委員 主査 教授・古川 和広
 副査 教授・長谷川 英悦
 副査 教授・生駒 忠昭
 副査 准教授・中馬 吉郎

博士論文の要旨

ラミンタンパク質の核外の機能を明らかにするため、A-タイプである *lamin C* 遺伝子の完全破壊体 (*LC58* 変異体) の発生異常について詳細な解析が行われた。その結果、筋肉組織が形成異常となり、特に筋組細胞の接着が異常になっていることが見いだされた。さらに、Lamin C タンパク質を筋肉組織内の腱細胞でのみ消失させると、*LC58* 変異体と同様な異常が生じたことから、Lamin C タンパク質が腱細胞の機能に重要であることが明らかにされた。形成異常に関する分子機構を明らかにするために、Lamin C タンパク質を消失させた腱細胞の発生分化が詳細に解析され、腱細胞の細胞形態の形成に必要なスペクトラプレーキンの 1 種である Short stop の構造が異常になっていることが突き止められた。以上より、核内の lamin C が核膜を通して細胞質に存在する Short stop 細胞骨格の構造の形成を制御していることが明らかにされた。

ラミンタンパク質の核内での機能については、核膜内の核ラミナが形成するクロマチンドメインに着目し研究が行われた。人為的に遺伝子構造を改変した lamin 遺伝子を polyploid 細胞で発現させると、核膜から離れた核の中央部にある多糸染色体が核膜に強く結合することが見いだされ、A-タイプラミンでなく B-タイプラミンの tail ドメインが *in vivo* ではじめてクロマチンを繫留する機能があることが示された。B-タイプラミン tail ドメイン内のこの活性に関わるアミノ酸領域について詳細に解析され、Ig-fold ドメインがクロマチン結合に直接関与していること、さらに Ig-fold ドメインは遺伝子機能を抑制するヒストン構造の形成に関与していることが明らかにされた。

審査結果の要旨

博士課程期間中に行った上記特定研究課題に関して提出された論文の審査を上記論文審査委員で行った。論文の形式は国際的な雑誌等の投稿様式に準じており問題はない。要旨には5年間で行った研究で得られた結果が的確に述べられている。序論にはこの研究が計画された背景、およびこの研究課題を遂行することがこの分野でどのような位置を占めるかが分かりやすく良く説明されている。材料と方法も良くまとめられている。結果においては研究を遂行するにあたり生じた問題点と、それをどのように克服し新しい知見を得たかが順序だててしっかりと説明できている。考察にはこの研究で得られた結果とこれまで報告された研究結果を良く理解しまとめられている。またこの研究課題により得られた結果が該当する研究分野に与える貢献度なども良く議論されている。それぞれの研究結果はまとめられ、国際的に著名な専門分野の雑誌 **Developmental Biology** (IF; 3.4 in 2015) および **Chromosoma** (IF; 4.6 in 2015) に発表されており、国外の研究者にも高く評価されている。よって、本論文は博士（理学）の博士論文として十分であると認定した。