

論文内容の要旨

申請者氏名 Karthikeyan Mayandi

植物の DNA は通常の複製過程における複製エラーや活性酸素の蓄積などにより損傷を受ける。また、紫外線や土壌中に含まれる重金属、病原菌の感染によっても DNA 損傷を受けることが知られている。真核生物の DNA が損傷を受けると、センサーキナーゼである ATAXIA-TELANGIECTASIA MUTATED (ATM) および ATM AND RAD3-RELATED (ATR) が損傷 DNA を感知する。植物では、ATM および ATR が植物特異的な NAC 型転写因子 SUPPRESSOR OF GAMMA RESPONSE1 (SOG1) をリン酸化し、活性化させる。活性化した SOG1 は、DNA 修復や G2 期での細胞周期停止、幹細胞の細胞死などの DNA 損傷応答を引き起こす。現在までに、DNA 損傷に応答した幹細胞死の誘導に、ATM/ATR-SOG1 経路が関与していることが知られている。しかし、その経路の下流でどのような分子メカニズムが働いているのかは不明であった。

シロイヌナズナの根端の幹細胞領域では植物ホルモンのオーキシンが蓄積し、幹細胞の維持に重要な役割をもつことが示されている。申請者は、幹細胞の細胞死と植物ホルモンとの関連性を調べたところ、DNA 損傷に応答して幹細胞領域で植物ホルモンシグナルが変化することを見出した。そして、この変化が幹細胞死の誘導に必要であることを示した。さらに、ホルモンシグナルがゲノム DNA の安定性制御にも関与していることを明らかにした。これらの結果から、DNA 損傷に応答してホルモンシグナルが変化することでゲノムが不安定になり、幹細胞死が誘導されると考えられた。次に、DNA 損傷に応答して発現変化するホルモン関連遺伝子を探索したところ、2 種類の鍵因子が DNA 損傷に応答して幹細胞領域で発現誘導されることを見出した。そこで、これらが DNA 損傷に応答した幹細胞死の誘導に関与しているか調べたところ、これらだけでは不十分であり、他の因子も関与していることが示唆された。

最近の研究で、SOG1 によって直接転写誘導される NAC 型転写因子 ANAC044, ANAC085 (以下、ANAC044/085) が、DNA 損傷に応答した G2 期での細胞周期停止を制御することが報告されている。そこで、DNA 損傷に応答した幹細胞死の誘導に ANAC044/085 が関与しているか調べたところ、ANAC044/085 の機能欠損変異体では DNA 損傷を与えても幹細胞死が全く起きないことが明らかになった。さらに、植物ホルモンシグナルの変化と ANAC044/085 の関連性について解析したところ、それぞれが独立に働くことで幹細胞死を誘導していることが示された。以上の結果から、DNA 損傷は ATM/ATR-SOG1 経路を介してホルモンシグナルの変化と ANAC044/085 の発現誘導をもたらし、その結果ゲノムの不安定化と G2 期停止を起こして幹細胞死を誘導することが示唆された。

論文審査結果の要旨

申請者氏名 Karthikeyan Mayandi

幹細胞のゲノム恒常性の維持は、植物の持続的な発生・成長を保証する上で非常に重要である。植物はDNA損傷を受けると幹細胞特異的に細胞死を引き起こすことが知られており、損傷DNAをもつ幹細胞を積極的に排除することで異常な遺伝情報が娘細胞に伝わらないようしている。真核生物では、DNA損傷を受けるとセンサーキナーゼである ATAXIA-TELANGIECTASIA MUTATED (ATM) および ATM AND RAD3-RELATED (ATR) が損傷DNAを感知する。植物においては、ATMおよびATRがNAC型転写因子 SUPPRESSOR OF GAMMA RESPONSE1 (SOG1) をリン酸化し活性化することで、様々なDNA損傷応答を誘導する。現在までに、DNA損傷に応答した幹細胞死の誘導にもATM/ATR-SOG1経路が関与していることが知られているが、その下流でどのような分子メカニズムが働いているかは明らかにされていなかった。

申請者は、DNA損傷に応答してシロイヌナズナ根端の幹細胞領域で植物ホルモンシグナルが変化することを明らかにした。そして、ホルモンシグナルの変化が幹細胞特異的な細胞死の誘導に必要であることを示した。さらに、植物ホルモンがゲノムの安定性制御にも関与することを明らかにした。これらの結果から、DNA損傷に応答してホルモンシグナルが変化することでゲノムが不安定化され、幹細胞死が誘導されると考えられた。これは、植物がホルモンシグナルを介してゲノム恒常性を維持することを示す、重要な発見である。さらに、ホルモンシグナルの制御に働く鍵因子が、DNA損傷に応答して幹細胞領域で発現誘導されることを見出した。そこで、これら鍵因子がDNA損傷に応答した幹細胞死の誘導に関与しているか調べたところ、これらの因子だけでは不十分であることが示された。最近の研究で、DNA損傷に応答した細胞周期のG2期停止には、別のNAC型転写因子であるANAC044/085が関与することが示されている。そこで、この転写因子の変異体を用いて解析したところ、ANAC044/085は幹細胞死の誘導にも関与することが明らかになった。さらに、ホルモンシグナルの変化とANAC044/085の関係性について調べたところ、それらは独立に働くことで幹細胞死の誘導を制御していることが示唆された。以上の結果は、G2期での細胞周期停止が幹細胞死の誘導に重要であることを示すものであり、植物の細胞周期と細胞死の制御系に関して新たな知見を与えるものである。

以上のように、本論文はDNA損傷に応答した植物幹細胞の細胞死の誘導機構を分子レベルで明らかにしただけでなく、幹細胞のゲノム恒常性を維持するメカニズムに関して重要な知見を提供するもので、学術上、応用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（バイオサイエンス）の学位論文として価値あるものと認めた。