九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Chemical acetylation of mitochondrial transcription factor A occurs on specific lysine residues and affects its ability to change global DNA topology

方, 圓

https://hdl.handle.net/2324/4110453

出版情報：Kyushu University, 2020, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：(c) 2020 Elsevier B.V. and Mitochondria Research Society. All rights reserved.

（別紙様式２）

氏　　名	方　圓
論　文　名	Chemical acetylation of mitochondrial transcription factor A occurs on specific lysine residues and affects its ability to change global DNA topology
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　伊藤　隆司 副　査　　九州大学　　教授　　住本　英樹 副　査　　九州大学　　教授　　筒井　裕之

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

ミトコンドリアではタンパク質の非酵素的なアセチル化が起こるとされている。ミトコンドリア転写因子Ａ（TFAM）は、転写因子のみならずミトコンドリアゲノム全体を被覆する核様体の主要構成因子としても機能し、動物組織や培養細胞においてアセチル化されることが示されている。

本研究では、高度に精製した組み換えヒト TFAM タンパク質とミトコンドリア DNA のモデルとしての 3 kb の環状プラスミド DNA を用いて、試験管内で TFAM の化学的アセチル化を行った。その結果、TFAM のアセチル化は、アガロースゲルと 3 kb DNA を用いた電気泳動度シフトアッセイで見る限り、DNA 結合能には影響を及ぼさなかった。化学的アセチル化反応後の TFAM の質量分析の結果、アセチル化は特定のリシン残基に起こっていることが判明した。それらの残基は細胞内でのアセチル化が報告されているものと一致した。TFAM は、一定範囲の TFAM-DNA 比が満たされる時に、DNA トポイソメラーゼⅠ存在下に環状 DNA に負の超らせんを導入する、つまり DNA を unwind することが知られている。この活性に対するアセチル化の影響を調べたところ、アセチル化された TFAM はより高い TFAM-DNA 比においても DNA を unwind することが示された。

以上の結果は、TFAM が細胞内で化学的にアセチル化されて、ミトコンドリア DNA の全体的なトポロジーに影響を及ぼす可能性を示唆しており、当該領域の研究に新たな知見を加えた意義ある成果と考えられた。

本論文についての試験においては，まず研究目的・方法・実験結果などについて申請者に説明を求めた。続いて，各調査委員が様々な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが，いずれについても概ね満足すべき回答を得た。よって，調査委員合議の結果，試験は合格と決定した。