

## 論文内容の要旨

申請者氏名      Tai Yen Teng

The Target of Rapamycin (TOR) is a Ser/Thr-specific protein kinase that is highly conserved among eukaryotic species. It forms two structurally and functionally distinct protein complexes termed TOR complex 1 (TORC1) and 2 (TORC2). In recent years, TORC1 has attracted significant attention, because its hyperactivation is associated with diverse human diseases, such as cancers and epilepsy. Extensive research has revealed that TORC1 is activated in response to nutrients and growth factors, promoting cellular protein synthesis required for growth and proliferation. However, the detailed mechanism on how TORC1 regulates protein synthesis still remains obscure, with controversial reports.

In this study, the *sfp1*<sup>+</sup> (Split Finger Protein 1) gene encoding a zinc-finger transcription factor has been identified as a multi-copy suppressor of temperature-sensitive TORC1 mutants in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. Further analyses showed that nutrient-induced activation of TORC1 stabilizes the Sfp1 protein by inhibiting its proteasome-mediated degradation. Gene expression profiling has found that the Sfp1 transcription factor regulates the expression of two major classes of genes essential for ribosome synthesis; the genes encoding ribosomal proteins (RP) as well as the ribosome biogenesis (Ribi) genes encoding proteins required for ribosome assembly and rRNA processing. The regulation of ribosome biogenesis is a key to cellular growth control, as it directly affects synthesis of proteins, an essential building block of the cell. The study has also demonstrated that Sfp1 regulates ribosome production together with two additional transcription factors, called Crf1 and Fhl1. Crf1 appears to be under the regulation of TORC1, as it becomes phosphorylated when TORC1 is inactivated under starvation. Crf1 and Fhl1 form a complex, whereas no physical interaction is detectable between Sfp1 and the Crf1-Fhl1 complex. Interestingly, however, deletion of the *sfp1*<sup>+</sup> gene impairs the nuclear accumulation of Crf1, suggesting that Sfp1 regulates the nuclear localization of Crf1. Gene expression profiling experiments indicate that the Crf1-Fhl1 complex primarily regulates the RP genes, while Sfp1 controls both RP and Ribi genes.

In summary, this study has demonstrated that nutrient-activated TORC1 regulates the Sfp1, Crf1 and Fhl1 transcription factors to control the expression of the RP and Ribi genes, increasing the ribosome production and thus, promoting protein synthesis for cell growth in fission yeast. Since this mechanism is also conserved in budding yeast, which is only distantly related to fission yeast, it is conceivable that TORC1 may also regulate ribosome synthesis to promote growth and proliferation in other eukaryotes including mammals.

- ☐ やむを得ない事由〔図書出版、学術雑誌等への掲載、特許・実用新案出願、個人情報等の保護、その他（ ）〕により本要旨を非公表とする。
- 【※該当する事由に○印をすること】

## 論文審査結果の要旨

申請者氏名      Tai Yen Teng

真核生物間で広く保存されている Target of Rapamycin (TOR) キナーゼは、異なる制御サブユニットと結合することで TORC1 および TORC2 と呼ばれる 2 種類の複合体を形成し、そのそれぞれが異なった基質をリン酸化することで多様な細胞機能を果たす。このうち、TORC1 は栄養源や成長因子に応答して活性化され、タンパク質をはじめとする生体高分子の合成を誘導することで細胞の成長や増殖を促進することが知られており、ガン細胞における TORC1 活性の異常亢進も報告されている。哺乳類細胞では、TORC1 によるタンパク質合成制御のメカニズムとしてリボソームタンパク質や翻訳開始因子阻害タンパク質のリン酸化による翻訳制御が報告されているが、これらの制御機構は植物や酵母では保存されていない。

申請者は、TORC1 が細胞の成長・増殖を促進する未知の分子機構の同定を目指し、分裂酵母 TORC1 変異体の増殖欠損表現型を多コピーで相補できる遺伝子として単離された *sfp1<sup>+</sup>* の解析を行なった。この遺伝子がコードする転写因子 Sfp1 の安定性は TORC1 によって制御されており、飢餓状態で TORC1 が不活化すると Sfp1 が分解されることを発見した。さらに、*sfp1* 欠損変異株の遺伝子発現プロファイル解析から、Sfp1 がリボソームタンパク質(RP)遺伝子およびリボソーム生合成に関わる因子(Ribi)の遺伝子の発現を正に制御していることを明らかにした。さらに、Crfl および Fhl1 と呼ばれる 2 つの転写因子が複合体を形成し、RP 遺伝子の転写を誘導していることを示し、Crfl が TORC1 依存的なリン酸化制御を受けている可能性を明らかにした。興味深いことに、*sfp1* 欠損株では Crfl が核に蓄積できないことが観察され、Sfp1、Crfl、および Fhl1 は TORC1 の下流で協働的にリボソーム関連遺伝子の転写制御を行なっていると考えられた。

以上のように本論文は、高等真核生物と同様の TORC1 経路をもつ分裂酵母を用いた遺伝学的解析によって、TORC1 が転写を介してリボソーム生合成を正に制御していることを明らかにした。すなわち、栄養に応答したタンパク質合成誘導のメカニズムとして、これまで唱えられていた翻訳制御に加えて、TORC1 はリボソーム生合成を促進する機能を持つことを示した。近年、出芽酵母においても TORC1 がリボソーム生合成遺伝子の転写を制御していることが明らかになりつつあり、進化的に大きく隔たる2つの酵母種で同定された、TORC1 のこの細胞機能は、高等真核生物でも保存されている可能性が十分考えられる。TORC1 による細胞成長・増殖促進機構について新たな知見を提供する本研究は、ガンを含む細胞増殖における TORC1 機能の理解を進めるものでもあり、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。

☐ やむを得ない事由〔図書出版、学術雑誌等への掲載、特許・実用新案出願、個人情報等の保護、その他（ ）〕により本要旨を非公表とする。

【※該当する事由に○印をすること】