OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Functional Versatility of Mre11-Rad50-Xrs2 Protein Complex in Recombination and Cell Cycle Checkpoint
Author(s)	臼井, 雄彦
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41931
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【 12 】

氏名	臼井雄彦（うすいたけひこ）
博士の専攻分野の名称	博士（理学）
学位記番号	第 14942 号
学位授与年月日	平成11年9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 理学研究科 生物科学専攻
学位論文名	Functional Versatility of Mre11-Rad50-Xrs2 Protein Complex in Recombination and Cell Cycle Checkpoint （組換え開始と細胞周期チェックポイントにおけるMre11-Rad50-Xrs2蛋白質複合体の多面的機能）
論文審査委員	（主査） 教授 升方 久夫 （副査） 教授 品川日出夫　教授 小川 英行

論文内容の要旨

細胞は様々なDNA損傷に対してゲノムの完全性を維持するために、DNA修復機構と損傷チェックポイントの二つの機構を備えている。DNA損傷の中でも、DNA二重鎖切断（Double-Strand Break；DSB）は致命的となりうる。一方で、細胞が自らDSBを形成して生理機能を果たす。例として出芽酵母では、減数分裂期に必須な組換えがDSBによって開始されることが知られている。形成されたDSBは末端がプロセッシングされて相同染色体間の組換えを経て修復される。また組換えの進行は細胞周期との協調のためチェックポイント系により監視される。Mre11、Rad50、Xrs2はDSB形成に必須で、かつプロセッシングにも関与する。私はDSB形成とそれに続く修復過程をつなぐこれら三蛋白に注目し、減数分裂期組換えの開始、またDSBに対する細胞の反応を理解する目的で研究を行い、次のことを明らかにした。

(1) Mre11、Rad50、Xrs2は複合体（以下Mre11複合体とする）を形成する。(2)プロセッシングに欠損を持つ変異株を用いた免疫染色によりプロセッシング直前のMre11複合体の染色体上における局在を可視化した。(3) DSB形成にMre11複合体の形成は必要ではないがその後のプロセッシングに必要であることを示した。以上の結果からMre11複合体の機能分化がDSB形成の前と後で起こる可能性を提示した。

最近、ヒトMre11複合体と遺伝病ataxia telangiectasia（AT）の原因遺伝子*ATM*の間に何らかの関係のあることが示唆された。そこで酵母ATMホモログであるMec1、Tel1とMre11複合体の間の関係を調べた。Mec1とTel1は、構造のよく似た蛋白質リン酸化酵素（キナーゼ）であり、DNA損傷に反応する情報伝達経路で働く。(4)体細胞分裂期の細胞をDSBを誘発する薬剤で処理したところ、損傷チェックポイントに欠損を持つ*mec1*変異体においてMre11がTel1に依存してリン酸化されることを見出した。(5)さらに*MEC1*、*TEL1*とMre11複合体の間に遺伝的相互作用を見出した。従って、DSBによって組換え修復系のMre11複合体とDNA損傷チェックポイント系のキナーゼの間に何らかの相互作用が生じ、チェックポイントに関与することが示唆された。(6)減数分裂期における組換えチェックポイントにおいてMre11複合体が、Telとならびに減数分裂期特異的チェックポイントキナーゼであるMre4と共に働くことを示した。(7)減数分裂期においてもDSB形成後Mre11はリン酸化され、このリン酸化にTel1とMre4

が必要なことから、Mre11はこれらのターゲットになりうることが示された。以上の結果は、染色体上で組換え過程に働くMre11複合体の状態をチェックポイント系が監視し、細胞周期との協調性を保つことを示す。また、ATMホモログTel1とMre11複合体の関係が、機能的ならびに分子レベルで示されたことから、以上の結果は高等動物における研究の基礎となると考えられる。

論文審査の結果の要旨

申請者は、DNA修復と減数分裂期組換えに主要な役割を果たす出芽酵母Mre11蛋白質複合体を検出し、Mre11蛋白質がDNA二重鎖切断依存的に、DNA損傷情報伝達系で働くTel1キナーゼによってリン酸化されることを発見した。これらの成果は組換えと損傷チェックポイント機構の分子レベルでの相互作用を示す重要な発見であり、博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。