



Title	Meiotic recombination checkpoint in fission yeast
Author(s)	島田, 緑
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44069
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

氏名	しま 島 だ 田 みどり 緑
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 17546 号
学位授与年月日	平成15年3月25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	Meiotic recombination checkpoint in fission yeast (分裂酵母の減数分裂組換えチェックポイント制御機構)
論文審査委員	(主査) 教授 野島 博 (副査) 教授 品川日出夫 助教授 篠原 彰

論文内容の要旨

減数分裂は酵母からヒトまで保存されている有性生殖に必須の過程で、遺伝子組み換えにより多彩な形質を生み出すことで生物進化の原動力になってきた。しかしそれを制御する分子機構はほとんど未解明なままである。減数分裂の相同組換えはDNA二重鎖切断、DSB (double strand break) により開始されるが、減数第一分裂が開始するまでにDSBを修復する必要がある。申請者は、相同染色体の組換えに欠損を持つ *meu13* 変異株を用いて、減数分裂時の組換えの進行を監視する機構を発見し、その分子メカニズムを明らかにした。

高等動物まで高度に保存されている *meu13⁺* 遺伝子は、減数分裂特異的に発現し、減数分裂期の相同染色体の組み換えに必要である。申請者は効率良い減数分裂同調系を確立し、以下の事実を発見した。① *meu13* 変異株は、減数第一分裂への進行が遅延した。② *meu13* 変異株のこの遅延は、DNA二重鎖切断で始まる組換えの開始と、体細胞分裂期のDNA損傷チェックポイント、DNA複製チェックポイントに必要な Checkpoint Rad タンパク、Cds1、そして減数分裂特異的な Cds1 ホモログの Mek1 に依存していた。③ 減数分裂の相同組換えは DNA二重鎖切断、DSB (double strand break) により開始されるが、*meu13* 変異株ではこの DSB の修復が遅延していた。④ DSB の修復遅延が減数第一分裂の遅延を引き起こしていることを直接的に証明するために、細胞にガンマ線を照射し、DSBを大量に導入した。その結果、減数第一分裂の進入が遅延し、この遅延も Checkpoint Rad タンパクに依存していた。⑤ *meu13* 変異株は Cdc2 Tyr15 の脱リン酸化が遅れていた。⑥ checkpoint rad 変異株と *meu13* 変異株の二重変異株の核はフラグメント化されており、胞子の生存率、組み換え率が各単独変異よりもさらに低下した。

①～⑥の結果より、減数分裂の相同組み換え時に内在的に起こる DNA二重鎖切断 (DSB) の修復が完了するまで、減数第一分裂への進入を阻止するような制御機構が存在することが分かった。減数分裂の相同組換え時に起こる DSB の修復が遅れると、体細胞分裂期のチェックポイントに必要な Checkpoint Rad タンパクがその異常を感知する。そしてそのシグナルは Cds1 と減数分裂特異的な Cds1 ホモログの Mek1 に伝達され、Cdc2 Tyr15 のリン酸化を介して減数第一分裂への進行を遅延させると考えられる。この減数分裂の組み換えチェックポイント機構は、配偶子の生存率と組み換え率を高く維持させるという生物学的な意義を持ち、配偶子形成において重要な機構であることが分かった。

論文審査の結果の要旨

体細胞分裂期においては秩序だった細胞周期の進行を監視するチェックポイント制御機構が存在し、その全体像が明らかになりつつある。一方、有性生殖に必須の過程であり、多様性のある子孫を生み出すために極めて重要な減数分裂では、チェックポイント機構の存在はほとんど未知のままである。減数分裂過程ではどのような事象がモニターされ、どのような制御因子により、正常な配偶子を形成する仕組みを細胞に備えているのかを明らかにすることは非常に重要である。この論文では、減数分裂過程において最も重要な遺伝子組換えに着目し、組換え率が低下する分裂酵母の変異株 (*meu13*変異株) を用いて、減数分裂組換えチェックポイントが存在することを証明し、明らかにするとともに、以下の事実を述べている。**①**このチェックポイント機構は、DNA二重鎖切断 (DSB) により遺伝子組換えが開始された後、その修復状態を監視し、修復が完了するまで減数第一分裂の開始を抑制する働きを持つ。**②**この機構には体細胞分裂のDNA損傷チェックポイントに必要な遺伝子と減数分裂特異的な遺伝子が必要とされる。**③**この機構は Cdc2 Tyr15 のリン酸化を介して進行を制御している。**④**もしこのチェックポイントが破綻すると、生存能力・組換え率が低い配偶子を形成してしまう。これらの事実からこのチェックポイント制御機構は正常な配偶子形成に必須な機構であることが明らかとなった。以上の成果は博士（理学）の学位論文として十分価値があるものと認める。