The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ヒトHP1サブタイプの細胞内局在の細胞周期変動と局在ドメインの同定
Author(s)	早川, 智博
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44078
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　早川智博（はやかわともひろ）

博士の専攻分野の名称　博　士（理　学）

学位記番号　第　17540　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　**ヒトHP1サブタイプの細胞内局在の細胞周期変動と局在ドメインの同定**

論文審査委員　（主査）

教　授　平岡　泰

（副査）

教　授　田嶋　正二　　教　授　米田　悦啓

論文内容の要旨

ヒトにおいてHP1（Heterochromatin Protein 1）はα、β、γ3種類のホモログが存在し、メチル化ヒストンH3を始め複製、転写制御、核膜構成など異なった機能に関与するタンパクとの結合が数多く報告されている。最初にHP1が同定されたキイロショウジョウバエでは多糸染色体のセントロメア、テロメアを含むヘテロクロマチン領域に局在し、変異体解析からジーンサイレンシングや染色体分離に機能していることが示唆されている。細胞核は遺伝子が様々に機能するための場を提供するが、現在まで報告されているようなHP1の多面的な機能がこのような場を形作る上でどのように関与しているのか興味ある問題である。現在までヒトホモログ3種の間に明確な機能的差異は見いだされていない。本論文において私はヒトHP1ホモログの違いに焦点を当てオワンクラゲ由来の蛍光タンパク質Green Fluorescent Proteinのアミノ酸置換体であるYFP（Yellow Fluorescent Protein）を融合したヒトHP1ホモログの生細胞及び固定細胞における挙動を観察した。その結果、間期において全てのHP1サブタイプはセントロメアヘテロクロマチンとPML nuclear bodyに局在した。しかし、その傾向はサブタイプ間で違いが見られた。間期においてHP1βが最もよく局在するのがセントロメアヘテロクロマチンであるのに対し、HP1αとHP1γはセントロメアヘテロクロマチンよりもむしろPML nuclear bodyに最もよく局在した。一方分裂期においては、興味深いことに分裂前期の後半にHP1βのセントロメアヘテロクロマチン局在はHP1αに取って代わられ、分裂中期の間HP1αのみがセントロメアに局在した。この結果を踏まえ、HP1サブタイプを断片化しそれぞれの断片の細胞内局在からHP1サブタイプの細胞内局在を規定している領域を検討した。その結果、HP1αのC末端領域（アミノ酸残基101-180）が分裂中期セントロメアに、またHP1βのN末端領域（アミノ酸残基1-76）が間期セントロメア領域に局在するのにそれぞれ必要なドメインであることを示した。これらHP1αの断片101-180断片とHP1βの断片1-76を同時に発現させたHeLa細胞で生細胞観察を行った結果、それぞれの全長での挙動と同様に分裂前期の後半にHP1β断片はセントロメア領域から解離し、HP1α断片がセントロメア領域に集積した。これらの結果からHP1αとHP1βの異なった領域が分裂期と間期のHP1サブタイプ間のセントロメア局在の違いを生じる原因となっていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、ヒトのヘテロクロマチンタンパク質 HP1（Heterochromatin Protein 1）の３種類のサブタイプα、β、γの機能の違いを明らかにすることを目的として、HP1 サブタイプの細胞内局在とその細胞周期変動を解析し、さらに局在に必要なタンパク質領域を同定した。HP1 は、複製や転写、核膜構成など異なる機能に関わる多くのタンパク質との結合が報告されている。このような相互作用に必要なタンパク質領域と局在に必要なタンパク質領域との連関を解析することによってミタンパク質の機能を明らかにしようと試みた。申請者は、細胞内局在とその細胞周期変動の観察から、サブタイプ間での違いに気付き、そのような違いを生じる理由に着目して、局在に必要なタンパク質領域の同定を行った。その結果、セントロメアに結合するために必要な HP1 のタンパク質領域が分裂間期と分裂中期で異なるという新しい知見に到達した。この結論を確証するにあたり、生化学、分子遺伝学、蛍光顕微鏡など様々な手法を併用して実験をデザインし、解析を進めた。観察に基づいて問題を設定し、実験によって解決するための科学のプロセスを習得したと言える。よって、博士（理学）の学位論文に値するものと認める。