

Title	分裂酵母におけるテロメアクラスター形成の制御機構
Author(s)	山本, 孝治
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/45628">https://hdl.handle.net/11094/45628</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	山本孝治
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第18929号
学位授与年月日	平成16年6月17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	分裂酵母におけるテロメアクラスター形成の制御機構
論文審査委員	(主査) 教授 平岡 泰 (副査) 教授 品川日出夫 教授 升方 久夫 助教授 近重 裕次

#### 論文内容の要旨

全ての有性生殖をおこなう生物は、一倍体の配偶子を作り出すために減数分裂をおこなう。減数分裂前期には、組換えなどの減数分裂が完遂されるために必要な、染色体を再編成するいくつかのイベントがおこる。それらの中で、テロメアクラスターの形成は、相同染色体の対合がおこるよりも前に染色体の末端であるテロメアが一時的に核膜の限られた領域に集合するイベントである。テロメアクラスターの形成は、真核生物において広く保存されており、酵母を用いた解析からその生物学的意義は正常な相同染色体の対合に必須であることが示されている。分裂酵母では、接合フェロモンを引き金としてテロメアクラスターを形成するが、どのように制御されているかほとんど明らかにされていない。そこで、テロメアクラスター形成の制御機構の解明を目的として研究をおこなった。

分裂酵母では、接合フェロモンのシグナルは MAP キナーゼである Spk1 を介して伝達されるため、まず Spk1 がテロメアクラスターの形成に必要なかどうかを調べた。その結果、Spk1 は接合フェロモンによるテロメアクラスターの形成に必須であることが明らかとなり、Spk1 の活性化によってテロメアクラスターを形成することが示唆された。次に、Spk1 の下流で機能する可能性がある減数分裂の開始因子 Mei2 について調べた。その結果、Mei2 は接合フェロモンによるテロメアクラスターの形成に必須ではなかったが、関与していることが明らかとなった。このため、テロメアクラスターの形成は Spk1 の下流で Mei2 を介する経路と Mei2 を介さない経路によって制御されることが示唆された。さらに、Mei2 を負に制御する Pat1 キナーゼを不活性化すると、Mei2 依存的、Spk1 非依存的にテロメアクラスターを形成した。この結果から、Mei2 の活性化によってテロメアクラスターを形成することが示唆された。また、Mei2 を介する経路が Spk1 の下流に存在することが確認された。以上の結果から、細胞が接合フェロモンを受容すると、そのシグナルは Spk1 を介して伝達され、その下流で Mei2 を介する経路と Mei2 を介さない経路によってテロメアクラスターを形成すると結論づけた。

また、テロメアクラスター形成の制御について解析している途中で、MAP キナーゼキナーゼの活性化型変異遺伝子である *byr1<sup>DD</sup>* を発現すると、生理的な必要条件を無視して減数分裂を開始することを見だし、その減数分裂の特徴付けをおこなった。*byr1<sup>DD</sup>* を発現した二倍体では、テロメアクラスターの形成、姉妹染色体の挙動、孢子生存率、組換え頻度などに大きな異常はみられなかった。これらの結果から、*byr1<sup>DD</sup>* によって誘導される減数分裂は、多少の異常はあるがおおむね正常であることが明らかとなった。

## 論文審査の結果の要旨

申請者 山本孝治は、分裂酵母を用いて、減数分裂期におけるテロメアクラスター形成の制御機構を解析した。減数分裂における染色体の正常な挙動は、正常な生殖細胞の形成に必須である。減数分裂期において染色体テロメアが核内にクラスターを形成する現象は広範な生物種に見られ、減数分裂の進行に重要な役割を持つことが示唆されてきたが、その制御の仕組みはほとんど明らかにされていなかった。申請論文の主な業績は、テロメアの核内配置を変化させる制御過程を明らかにしたものである。テロメアクラスターを誘導する細胞内のシグナル伝達過程に注目し、遺伝的な解析と蛍光顕微鏡観察を組み合わせ、テロメアの核内配置を様々な突然変異株で解析した。この一連の解析において、いくつかの重要な発見が為された。まず、第一に、シグナル伝達系のタンパク質を改変することによって、人為的にテロメアクラスターを誘導できる実験系を作製した。この実験系を用いることによって、様々な遺伝子のテロメアクラスター形成への関与を解析できるようになった。第二に、これらの解析によって、従来、独立と考えられていた2つの制御経路が、互いに関連することが明らかになった。最後に、テロメアクラスターの形成と減数分裂の進行が、段階的に誘導される仕組みが明確に示された。これらの発見はシグナル伝達過程に注目した申請者の独創的な視点と精緻な実験デザインによって為され、テロメアクラスター形成および減数分裂の遺伝的制御の理解に対して重要かつ新しい知見を与えた。また、減数分裂における染色体分離の制御にも関わる興味ある問題を提起しており、当該学術分野に貢献があった。

よって、博士（理学）の学位を授与するに値すると認める。