



Title	Multilayered chromosome-wide regulation of meiotic crossover formation in budding yeast
Author(s)	東出, 望花
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/61495
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (東 出 望 花)

論文題名

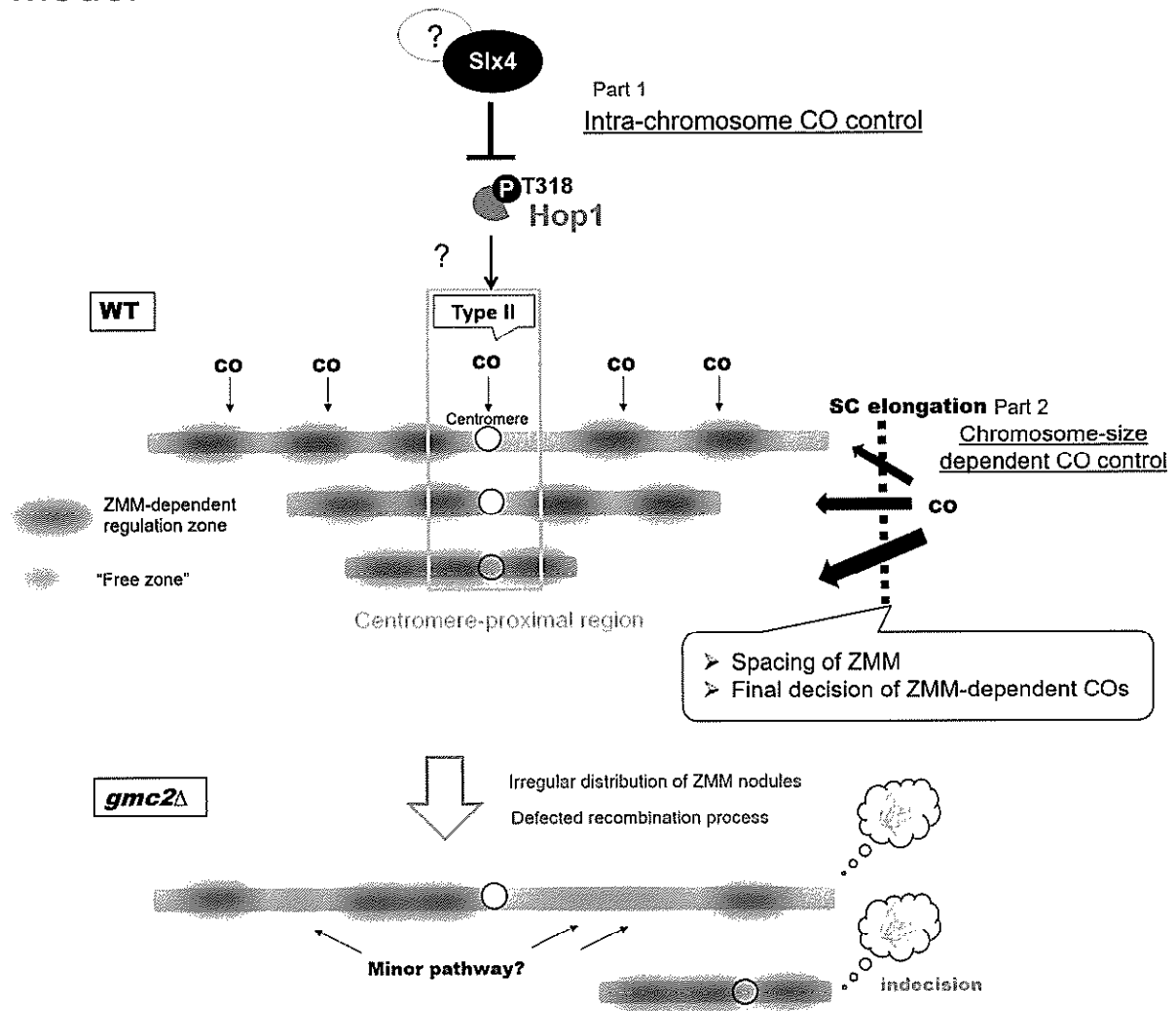
Multilayered chromosome-wide regulation of meiotic crossover formation in budding yeast

(出芽酵母の減数分裂期交差型組換えの染色体にわたる多様な配置調節メカニズム)

論文内容の要旨

キアズマは父母由来の相同染色体間に形成される交叉型組換え (CO) の産物で、減数第一分裂における染色体の正確な分配を保証する。よってCOは減数分裂にとって必須の反応であるため、相同染色体ごとに必ず一回は形成されなければならない。減数第一分裂時にキアズマ構造が形成されない、あるいはその形成位置の異常は染色体分配の異常を引き起こし、ダウン症や流産の原因となる。従って、減数分裂期においてCOの数と配置は厳密に制御されている。このCO形成反応は減数分裂期特異的なZMM複合体依存性によってType-IとType-IIの2つの経路に分かれる。Type-I経路では、組換え中間体はZMM複合体によって安定化されCOのみが形成される。さらにこの経路では、近傍でCOが形成されないよう抑制するCO干渉作用がはたらく。一方、ZMM非依存的なType-IIでは、COとNCOの両方が形成され、これらは干渉作用を伴わず染色体上にランダムに配置される。一方で、CO形成反応と同調して相同染色体間には減数分裂期特異的な染色体と蛋白質から成る高次構造シナプトネマ複合体 (SC) が形成される。SCはType-Iの位置を示すZMMを起点としてGmc2-Ecm11依存的に軸因子を伸長させ対合を行う。本研究では、CO形成の分布について染色体内と異なるサイズ間における制御の2つに着目して解析を行った。まず同一染色体内の制御について、体細胞分裂期で多機能性タンパク質として知られるSlx4が減数分裂期ではセントロメア近傍領域特異的にType-II COを抑制する機能があるということを示した。さらに、Slx4は減数分裂期特異的なMec1/Tel1による組換えチェックポイントの抑制因子として機能する可能性を見出した。このチェックポイントはCO形成を促進調節させることから、Slx4依存的なセントロメア近傍領域のCO抑制はチェックポイント調節の段階から行われるというモデルを考えた。セントロメア付近のCOは、染色体不分離の原因となることから、これらの機構を用いてSlx4は正確な染色体分配に寄与していると考えられる。次に、異なるサイズの染色体間におけるCO形成調節について *gmc2* 欠損株を用いた解析により興味深い結果を得た。*gmc2* 欠損株を用いてSC伸長とCO形成の関係を調べたところ、SC伸長はZMMのターンオーバーを促すことでType-I経路によるCOの終結にはたらきかけること、また、特に長い染色体上においてZMMを等間隔で配置するためにはたらきかけることを明らかにした。これにより、SC伸長はCO形成に関して、短い染色体では促進的に、長い染色体では抑制的に機能することで、染色体サイズによらずキアズマを形成する恒常性が維持されていると考えられる。これらの結果より、Slx4やGmc2-Ecm11によるType-I/Type-II COの多段階的な振分けがCOの染色体上分布を制御する上で重要であることが分かった。

Model



論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (東 出 望 花)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授 篠原 彰
	副 査	教授 升方久夫
	副 査	教授 平岡 泰
	副 査	准教授 中川拓郎
	副 査	准教授 篠原美紀

論文審査の結果の要旨

Multilayered chromosome-wide regulation of meiotic crossover formation in budding yeast

(出芽酵母の減数分裂期交差型組換えの染色体にわたる多様な配置調節メカニズム)

減数分裂は配偶子形成に必須の過程である。その中で、減数第一分裂期での正確な染色体分配を保証するためにキアズマ形成が必須である。キアズマは計画的なゲノム DNA への DNA 二重鎖切断を開始反応とする交差型組換えによって形成されることから交差型組換えは染色体上での数と配置について厳密な制御を受けることが知られているがその分子メカニズムの詳細については未だ不明な点が多く残されている。特に、セントロメア領域でのキアズマ形成は正確な相同染色体分離には適しておらず抑制される必要があり、また、大小様々なサイズの染色体に分断されて存在する遺伝情報はどれも等しく配偶子に分配されなくてはならないことから、キアズマは染色体サイズによらず全ての染色体上で適正な数を配分されなければならない。そのために、一般的に小さなサイズの染色体では組換え頻度を積極的に上げるメカニズムがあることが知られているが、大きな染色体での組換え制御の存在についてはこれまで知られていなかった。

本研究では、出芽酵母の多機能性足場蛋白質 Slx4 を欠損させた *slx4* 欠失株では、シナプトネマ複合体の軸因子であり CO 制御因子でもある Hop1 の Mec1/Tell によるリン酸化が亢進し、さらにセントロメア近傍領域で CO 干渉作用の制御を受けない CO の亢進が起こることから Hop1 の機能を介した新規のセントロメア近傍領域での CO 抑制機構を提唱した。また、シナプトネマ複合体の中央要素 Zip1 の伸長起点であり、かつ CO 形成部位である ZMM nodule 形成には欠損を示さず、Zip1 の重合にのみ欠損を示す *gmc2* 欠失株をもちいて、中央要素の伸長と ZMM nodule の CO 形成制御過程における機能分離を試みた。その結果、中央要素の伸長はサイズの大きい染色体での DSB 形成過程での CO 形成の抑制と ZMM nodule の均等配置に必要であることを明らかにした。この結果から、染色体サイズに依存した CO 形成制御と染色体上での配置制御について、ZMM nodule の均等配置を介して ZMM の機能である DSB 形成抑制と CO 干渉作用を染色体全長に均等に機能させることにより、サイズの大きい染色体における CO の染色体上での数を抑制する新規メカニズムの存在を提唱した。

本研究により、CO を染色体上で適正な位置に、また、短い染色体でも長い染色体でも必ず適正な数の CO を保証するメカニズムが多段階的に存在し様々な因子によってその機能が担われていること、またその分子メカニズムの一端を明らかにすることができた。これらの理由により本論文は博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。