

論文審査の結果の要旨

氏名 花田 克浩

本論文は、この研究の背景を書いた序章の他、6章からなる本論で構成されている。第1章は RecQ による非相同的組換えの制御機構、第2章は UvrA および UvrB による非相同的組換えの制御機構、第3章は非相同的組換え RecJ 経路における RecQ の役割、第4章は非相同的組換え RecJ 経路における UvrAB の役割、第5章は RecE による非相同的組換え、第6章は総合討論（本研究の成果）について述べられている。このうち第6章の総合討論に関しては論文提出者が行った研究を総合的に考察した章であることから、実際に論文提出者が行った研究成果は、第1章から第5章に述べられている。

論文提出者が行った研究は、遺伝子の非相同的組換えと呼ばれる生命現象に関するもので、非相同的組換えは DNA の二重鎖切断修復に関与する反面、染色体異常を引き起こすメカニズムの一つであるため癌や突然変異の原因となるという側面を持つことも知られている。非相同的組換えはこのような側面を持つため、その活性を精巧な制御機構によってコントロールされていると考えられている。しかしながら、そのメカニズムの解明は未だ明らかになっていない。論文提出者は、この非相同的組換えを抑制するメカニズムに注目し、解析が容易な大腸菌をいすることでその抑制因子を同定する事に成功し、その機能解析を行ったのが本研究である。

まず、第1章では RecQ ヘリカーゼという酵素が非相同的組換えを抑制することを示している。これまでヘリカーゼは組換えを促進する因子として知られていたが、この研究で初めて組換えを抑制するヘリカーゼの存在を明らかにした。また、*recQ* 遺伝子は、ヒトで染色体異常を高頻度に引き起こすために高発癌性を示すブルーム症候群、ウェルナー症候群、ロスムンド-トムソン症候群の原因遺伝子のホモログであることから、これらの遺伝病における染色体異常に非相同的組換えが関与している可能性を提唱している。

次に、第2章では UvrA および UvrB が非相同的組換えを抑制することを示している。UvrAB は除去修復と呼ばれる DNA 修復に関与する因子であり、ヒトの場合、この除去修復酵素の欠損は色素性乾皮症という疾患はにみられ、高い頻度で染色体異常を引き起こし高発癌性を示すことが知られている。この研

究で、論文提出者は、これまで除去修復のみに作用すると考えられていた UvrAB に除去修復とは独立に非相同的組換えを抑制する機能があることを新たに明らかにした。この結果から色素性乾皮症でみられる染色体異常に非相同的組換えが関与することが示唆されると共に、色素性乾皮症の原因遺伝子の中にも非相同的組換えを抑制する因子が存在する可能性を示唆している。

第3章では、既に知られている非相同的組換え RecJ 経路に対し RecQ が果たす役割について検討している。この研究の中で、論文提出者は、RecQ は RecJ に依存する経路を抑制することを明らかにした。同時に、RecJ に依存しない新規の組換え経路が存在することを発見し、RecQ はこの経路に関しても抑制効果を持つことも示している。

第4章では、非相同的組換え RecJ 経路に関して UvrB がどのような役割を持つかを検討したもので、UvrB は少なくとも RecJ に依存しない組換え経路を抑制していることを発見している。

第5章では、これまでに RecJ 以外の組換え因子として RecE が知られていたが、これまでの研究ではこの両者の関係については明らかにされていなかった。そこで、RecE と RecJ との関係について検討して、紫外線照射条件下で起きる RecE 依存性の非相同的組換えが、RecJ の機能に依存することを明らかにしている。

第6章では以上の研究成果に基づき、論文提出者が新たに明らかにした RecQ、UvrA、UvrB による非相同的組換えの抑制現象を中心として、DNA の切断後の修復のメカニズムと、その中におけるこれらの酵素の役割について総合的な考察を加えている。

なお、本論文の第1章は、浮田 俊幸、河野 優子、齋藤 和枝、加藤 潤一、池田 日出男との共同研究であり、第2章は、岩崎 美穂子、井橋 園絵、池田 日出男との共同研究であるが、両方の研究課題に関して論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

以上、本論文は初めて非相同的組換えの抑制に関与する因子を明らかにしたものであり、遺伝子切断修復の機構や発癌機構の解明に寄与するところが極めて重大である。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。