

論文の内容の要旨

論文題目: Fission yeast *rvu1*⁺ is involved in establishing sister chromatid cohesion and DNA damage resistance

和訳: 分裂酵母の姉妹染色分体対合の確立と DNA 損傷に対する耐性に関与する因子 *rvu1*⁺

指導教官: 岡山博人教授
東京大学大学院医学系研究科
平成9年4月 入学
医学博士課程
分子細胞生物学専攻
氏名: 久野慎司

染色体の不安定性は癌細胞の特徴の一つであり、原癌遺伝子の活性化や癌抑制遺伝子の不活性化を引き起こす主要な原因となっている。紡錘体チェックポイントの破綻が、染色体の不安定性を引き起こす原因として注目されているが、紡錘体チェックポイントが正常な癌細胞もあり、これだけで染色体の不安定性を説明することは不可能である。近年、姉妹染色分体の対合に関与する因子がいくつか発見され、それらの因子の機能不全によって癌細胞に見られるような核の不等分裂が認められることから、姉妹染色分体の形成不全が染色体の不安定性の原因となる可能性が浮かび上がった。

姉妹染色分体を架橋する因子はコヒーシンと呼ばれ、出芽酵母では少なくとも4つの因子(*Smc1, Smc3, Sccl, Scc3*)からなる複合体である。出芽酵母では、姉妹染色分体の対合は *Eco1*(*Ctf7*ともいう)という遺伝子によってS期にDNA合成直後に形成され、M期中期から後期に移行する際に、コヒーシンを分解する *Pds1*(セパリン)が、その阻害因子である *Esp1*(セキュリン)の APC/C(分裂後期促進複合体/サイクロソームともいう)による分解によって、活性化されて、姉妹染

色分体が分離する。

分裂酵母でも、これらの出芽酵母の相同遺伝子が見つかっており、*Eso1* は出芽酵母の *Rad30*(DNA ポリメラーゼ η) と N 末側が相同で、*Eco1/Ctf7* と C 末側が相同な融合蛋白で、N 末側は紫外線によって DNA に生じたチミンダイマーの相補部分の DNA を伸長する働きがあり、C 末側は DNA 複製で生じた姉妹染色分体の対合を確立する働きをする。その他、分裂酵母の *Rad21*, *Cut1*, *Cut2* はそれぞれ出芽酵母の *Scc1*, *Esp1*, *Pds1* に対応する因子である。また、我々の研究室で *eso1*⁺ の温度感受性変異株の多コピー抑圧遺伝子として見つかった *Emc1* も、姉妹染色分体対合の確立と維持に重要な役割を果たしている。

私は、分裂酵母の姉妹染色分体の対合を確立する *eso1*⁺ の温度感受性変異株の多コピー抑圧遺伝子である *rvu1*⁺ を単離し、その機能を調べた。

Rvu1 は 533 アミノ酸からなる推定分子量 61kDa の蛋白質で、N 末側に zinc finger と RING-finger をもつ種間でよく保存された領域を持ち、C 末側に N-アセチルトランスフェラーゼの非触媒サブユニットに弱い相同性を持つ領域 (NATNS) を持つ。C 末側の NATNS 部分のみで *eso1*⁺ の温度感受性株を抑圧する。*rvu1*⁺ 破壊株は致死で、N 末側の zinc finger と RING-finger 部分が生育に必須である。NATNS 部分のみの破壊株は、紫外線や Bleomycin などによる DNA の障害に感受性を増す。NATNS 破壊株の紫外線に対する感受性は、*emc1*⁺ を過剰発現させることで抑圧できる。一方、NATNS 破壊株と *eso1*⁺ 温度感受性株の二重変異株は、核の不等分裂を起こすため致死となるが、さらに *emc1*⁺ を破壊すると致死でなくなるので、*Eso1* による姉妹染色分体対合の確立を *Emc1* を介して *Rvu1* が制御している可能性が示唆された。

他方、*Eso1* は *Emc1* を介して、いろいろな種類の DNA 損傷に対して、生存率を上げる役割を果たしている。*Emc1* はコヒーシンの構成因子であることから、それ自身 DNA 修復因子とは考えにくい。従って、これまで知られていない DNA 修復を制御する機構の存在の可能性も示唆された。