

審査の結果の要旨

氏名 久野慎司

本研究は、染色体の安定性を維持する機構の一つである、姉妹染色分体の対合に関与する因子を同定する目的で、遺伝学的手法が駆使できる分裂酵母を用いて、*rvu1*⁺という新たな遺伝子を単離してその性質を解析したものであり、次のような結果を得ている。

1. *rvu1*⁺は、分裂酵母の姉妹染色分体の対合を確立する因子 *eso1*⁺の温度感受性変異株の multicopy suppressor として単離され、その code する 533 アミノ酸からなるタンパク質 Rvu1p (推定分子量 61kDa) は、N 末側 2/3 の、zinc finger motif と RING finger motif からなる種間で良く保存された領域と、C 末側 1/3 の、出芽酵母の *N*-acetyltransferase の non-catalytic subunit (NATNS) である ARD1 に弱い相同性を持つ領域とからなる。
2. Rvu1p の C 末側の NATNS 部分のみの過剰発現で、*eso1*⁺の温度感受性変異株の致死性を抑圧するのに、必要十分である。
3. *rvu1*⁺の破壊株は致死で、Rvu1p の N 末側 2/3 の zinc finger と RING finger を含む領域が、生育に必須である。
4. NATNS 部分の破壊株 (Δ NATNS) は、生育や形態は正常だが、紫外線照射や Bleomycin, MMS, 4NQO などによる DNA の損傷に対して感受性がある。DNA 損傷時の checkpoint 機構は正常である。
5. Δ NATNS と *eso1*⁺の温度感受性変異株との二重変異株は、核の不等分裂を起こして致死となる。また、姉妹染色分体を対合させる複合体 cohesin の一因子である *rad21*⁺の温度感受性変異株と、 Δ NATNS との二重変異株も致死であり、姉妹染色分体の対合を強固にする因子 *mis4*⁺の温度感受性変異株と、 Δ NATNS との二重変異株は、制限温度が低下する。これらのことから、Rvu1p の NATNS 部分は、姉妹染色分体の対合に関与していることが示された。
6. Δ NATNS と *eso1*⁺の温度感受性株との二重変異株の致死性は、cohesin の一因子であり姉妹染色分体対合の確立と維持の両方に関与する因子 *emc1*⁺の破壊によって rescue される。従って、Rvu1p の NATNS 部分は、姉妹染色分体の対合の確立に Emc1p を介して関与していると考えられる。
7. Δ NATNS と *emc1*⁺の破壊株 (Δ *emc1*) との二重破壊株は、紫外線や Bleomycin, MMS, 4NQO などによる DNA の損傷に対して、 Δ *emc1* と同程度の感受性がある。また、 Δ NATNS に Emc1p を過剰発現すると、紫外線感受性は低下するが、 Δ *emc1*

に Rvulp を過剰発現しても紫外線感受性は変わらない。従って、Rvulp の NATNS 部分は Emc1p を介して、DNA 損傷からの回復に関与していると考えられる。また、これらの姉妹染色分体の対合に関与する因子が、それ自身 DNA の修復因子とは考えにくく、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。

以上、本論文は、分裂酵母における、姉妹染色分体の対合に関与する新しい因子 Rvulp の同定と解析から、この因子が、姉妹染色分体の対合の確立と DNA 損傷に対する耐性に Emc1p を介して関与していることを明らかにした。本研究は、これまであまり知られていなかった姉妹染色分体の対合に関与する因子の一つを発見し、姉妹染色分体対合の機構だけでなく、癌の染色体不安定性の解明や、DNA 修復の制御機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。