

論文審査の結果の要旨

氏名 山田 貴富

本論文は減数分裂期における相同組換えのホットスポット周辺の、組換えに先立つクロマチン構造変化に焦点を当てたものであり、4章から構成される。

第1章は、序論である。相同組換え、クロマチン構造、減数分裂について順次概説している。最後に、本論文でモデル系として取り扱った分裂酵母の組換えホットスポット *ade6-M26* 遺伝子座について、*M26* 変異により形成された7塩基配列とそれに結合する転写因子 *Atf1-Pcr1* に依存して組換えが減数分裂期特異的に活性化されること、及び同遺伝子座周辺のクロマチン構造が7塩基配列に依存して再編成されることについて述べている。

第2章では、クロマチン構造を解析する間接末端標識法、ヒストンのアセチル化状態を解析するクロマチン免疫沈降法、ヒストンアセチル化酵素活性測定法など、本論文中で用いた様々な実験方法について述べている。

第3章では、以下の三点の結果について述べている。

- (1) 染色体上の他の位置に移した *ade6-M26* 周辺でも減数分裂期クロマチン再編成がみられた。
- (2) 天然に存在する7塩基配列周辺においても減数分裂期クロマチン再編成がみられた。
- (3) *ade6-M26* 遺伝子座を改変して作られた、ホットスポット活性を有する他の配列周辺でもクロマチン再編成が見られた。

この3つの結果を受けて本章では、減数分裂期クロマチン再編成が普遍的な現象である可能性を提案している。

第4章では、以下の結果について述べている。

- (4) *ade6-M26* 周辺でのクロマチン再編成に、*Atf1-Pcr1* が必須である。
- (5) *ade6-M26* 周辺ではヒストンが高アセチル化されている。
- (6) *ade6-M26* 周辺のヒストン高アセチル化は *Atf1* に依存する。
- (7) 本研究で同定した出芽酵母のヒストンアセチル化酵素 *Gcn5p* の分裂酵母ホモログ、*SpGcn5* がヒストンアセチル化酵素活性をもつ。
- (8) *SpGcn5* の遺伝子を破壊すると、*ade6-M26* 周辺のヒストン高アセチル

化が見られなくなり、また、減数分裂期クロマチン再編成が遅れる。以上5つの結果を受けて、本章では、*ade6-M26* 周辺でのクロマチン再編成の分子機構について、「Atf1 と SpGcn5 に依存して *ade6-M26* 周辺のヒストンが高アセチル化され、これにより、クロマチン再編成が促進される。」というモデルを提案している。

第3章の結果については、これまで *ade6-M26* 周辺についてしか確認されていなかった減数分裂期クロマチン再編成が、今回検討した3つのケースについても見られることを示している。これは *ade6-M26* 周辺以外のケースにおいても減数分裂期クロマチン再編成が見られることを示す初めての実験例である。

第4章の結果(5)(6)(8)は、*ade6-M26* 周辺のヒストンが減数分裂期において、Atf1 および SpGcn5 に依存して高アセチル化されること、およびヒストンの高アセチル化がクロマチン再編成を誘起する可能性を示している。これは、組換えホットスポット周辺でヒストンアセチル化が起こっていることと、その意義を示す初めての事例である。また、結果(7)で述べられた、SpGcn5 がヒストンアセチル化酵素活性を持つということも本論文で初めて明らかにされた。

以上のように本論文では、これまで明らかにされていなかった減数分裂期相同組換えに伴うクロマチン構造変化についての新しい事実を含んでいる。これらの事実は、組換えの制御機構の解明に貢献しうる可能性を持つものと考えられる。

なお、本論文第3章の結果は、米国 Fred Hutchinson Cancer Research Center の Gerald R. Smith 博士、Mary E. Fox 博士、及び理化学研究所の太田邦史博士との共同研究である。また、本論文第4章の結果は、理化学研究所の太田邦史博士、水野健一博士との共同研究である。いずれの章についても、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。

従って、博士(理学)の学位を授与できると認める。