

# 論文審査の結果の要旨

氏名 島田 忠之

分裂酵母 Mei2p タンパク質は、減数分裂の進行に必須の役割を持つタンパク質である。Mei2p の細胞内の局在は、細胞質全体に加えて核内にドットとして観察され、このドット形成が減数第一分裂に密接に関与していることが知られている。減数分裂前期の核は、細胞内で伸長した形態を取り、中心小体に相当する構造体である SPB を先頭に細胞内を往復運動する。Mei2p ドットはこの核内の前方の一定の位置に存在する。本研究で学位申請者島田忠之は、減数分裂特異的な核内構造 Mei2p ドットの位置が、何によって規定されているかを明らかにしようと試みた。

学位申請者はまず、Mei2p ドットが核小体内に存在する可能性について検討し、それを否定した。次に、減数分裂時の核内の染色体配置が乱れる変異体を解析し、染色体配置の乱れに応じて Mei2p ドットの位置が変化することを発見した。Mei2p ドットの位置が染色体に依存している可能性が疑われたので、学位申請者は一倍体細胞に減数分裂を誘導して解析を進めた。一倍体に強制的に減数分裂を誘導する際、細胞が接合フェロモンを受容していると、複製された二本の染色分体は減数第一分裂時に同一極に分配され、受容しなかった場合は反対極に分配される。これら二つの場合の Mei2p ドットの局在を観察したところ、ドットはフェロモンシグナルの有無に応じて染色分体の分配と同じパターンを示した。Mei2p ドットは染色体と挙動を共にすると考えられたので、分裂酵母の 3 本の染色体のそれぞれを標識した一倍体細胞に対し、フェロモン受容を伴う減数分裂を誘導し、Mei2p ドットと共に分配される染色体が存在するかを検討した。その結果、Mei2p ドットは二番染色体と強く連鎖していると思われた。

続いて、二番染色体上のどの領域に Mei2p ドットが局在するかを検討した。減数分裂前期の核では、全染色体のテロメアが SPB に集まっており、SPB からの物理的な距離が、テロメアからの遺伝学的な距離とほぼ対応する。二番染色体上の様々な領域を標識し、標識部位と Mei2p ドットの位置関係を調べた結果、Mei2p ドットは二番染色体短腕上のテロメアから約 400kb の地点の近傍に局在すると結論された。

この地点の周辺には *sme2* 遺伝子座が存在する。*sme2* は Mei2p に結合する RNA 分子である *meiRNA* をコードしている。*sme2* は *mei2* と遺伝学的にも相互作用が認められ

ているため、*sme2* 遺伝子座を染色体上で移動させて Mei2p ドットとの関係を調べたところ、*sme2* コード領域が存在する位置に Mei2p ドットが形成されることが明らかとなった。ドット形成のためには、*sme2* コード領域の DNA 配列があるだけでなく、そこから RNA が転写されていることが必要であった。以上より、Mei2p ドットは二番染色体上の *sme2* コード領域に meiRNA の転写に依存して形成されると結論づけられた。

学位申請者はさらに、接合から減数分裂に到る過程の中で Mei2p ドットが形成される時期を明らかにすることも試みた。有性生殖過程の特異的な段階で停止する変異体を用いて観察した結果、Mei2p ドットは栄養源飢餓やフェロモンシグナルの受容の段階では形成されず、前接合子形成の段階で初めて観察された。また、Mei2p ドットは減数第一分裂の核分裂の進行に伴い消滅し、減数第二分裂期には観察されなかった。ドットの形成は減数第一分裂の進行に深く関わると考えられているが、ドットを形成した前接合子が接合を完了せずに減数分裂を進行させることはなかった。

Mei2p は栄養増殖時には Pat1 キナーゼによりリン酸化され、リン酸化が抑制されることで活性化することが知られている。リン酸化がドット形成に与える影響を調べるため、Pat1 キナーゼの抑制因子である Mei3p の遺伝子 *mei3* を破壊した株で観察したところ、Mei2p ドットは観察された。つまり、Mei3p による Pat1 キナーゼの阻害はドット形成には必須ではないと思われた。次に meiRNA の発現とドット形成の相関を見るために、各種変異体株を解析した。フェロモンを受容して停止した細胞では、meiRNA は十分に発現していたが Mei2p ドットは形成されなかった。すなわち、meiRNA の発現は Mei2p ドット形成の十分条件ではなく、ドットの形成には前接合子形成の段階で生じる何らかのシグナルがさらに必要であると結論された。

以上、島田忠之は分裂酵母の減数分裂制御因子 Mei2p が核内に作る特異的なドット構造の実体について理解を深め、その形成のための条件を明らかにした。ドット構造の機能についてはまだ謎が残されているが、本研究の成果は減数分裂の分子機構の解明に大きく寄与するものであり、学位申請者の業績は博士（理学）の称号を受けるにふさわしいと審査員全員が判定した。なお本論文は山下朗、山本正幸との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析およ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。

したがって、島田忠之に博士（理学）の学位を授与できると認める。