

論文審査の結果の要旨

氏名 横山 浩

Rad51 パラログは、脊椎動物の相同組換えによる DNA 修復機構に関与するタンパク質である。Rad51 パラログは、5 つのタンパク質 (Rad51B, Rad51C, Rad51D, Xrcc2 と Xrcc3) からなり、原核生物の RecA、真核生物の Rad51 タンパク質と 20%程度の相同性を示すタンパク質である。その Rad51 パラログは、2 種類のタンパク質複合体 (Rad51B, Rad51C, Rad51D, Xrcc2 からなる BCDX2 複合体と、Rad51C/Xrcc3 複合体) を形成するとが、既に報告されている。Rad51 パラログは、相同組換え修復に関与することが判明しているものの、その具体的機能に関しては、不明な点が多い。本論文では、ヒト Rad51B と BCDX2 複合体の生化学的解析を行い、それらの相同組換え修復における分子機能の研究を行っている。

「Results」の前半部では、Rad51B の生化学的解析が述べられている。組換えヒト Rad51B タンパク質を大腸菌で発現させ、3つのカラムでそのタンパク質を精製している。その精製された Rad51B タンパク質を用いて、様々な DNA 結合実験を行っている。Rad51B は、ATP および Mg イオン依存的に、二重鎖 DNA に結合すること示している。さらに、論文提出者は、Rad51B が相同組換え修復

の後期過程の中心であるホリデージャンクション中間体に優先的に結合する活性を持つことを明らかにした。

「Results」の後半部では、BCDX2 複合体の生化学的解析を行っている。Rad51B, Rad51C, Rad51D, Xrcc2 を大腸菌で発現させ、それらを2つのカラムで精製して、BCDX2 複合体を再構成することに成功している。その再構成されたBCDX2 複合体を用いて、BCDX2 複合体が枝分かれ構造を持つDNAに優先的に結合することを明らかにした。さらに、論文提出者は、BCDX2 複合体がDNA鎖のアニーリング反応を触媒する活性を持つことを示している。

論文提出者は、これらの実験結果に基づいて、Rad51 パラログの相同組換え修復における機能を考察している。論文提出者は、Rad51 パラログが相同組換え修復の後期過程で機能する可能性を初めて示唆した。また、Rad51 パラログが、SDSA 経路と呼ばれる相同組換え修復系や、損傷を受けた複製フォークの修復系にも関与する可能性も示唆した。

なお、本論文は、東京大学大学院理学部の横山茂之教授、理化学研究所の柴田武彦主任研究員、井川肅子研究員、早稲田大学胡桃坂仁志助教授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。

従って、博士（理学）の学位を授与できると認める。