

# 論文審査結果の要旨

氏名 横林しほり

本論文は要旨（和文および英文）、序、材料と方法、結果と考察（1～3章）、まとめと展望、参考文献および謝辞から構成される。

「序」では、体細胞分裂期および減数分裂期における染色体分配の様式の違い、および正確な染色体分配を制御するために必須な染色体接着因子コヒーシンについてのこれまでの知見が述べられている。さらに、本研究の目的が、減数第一分裂に特異的な分配様式である還元分裂の確立機構の解明にあることを記述している。

「材料と方法」では、本研究に使用した大腸菌および分裂酵母の菌株と培地、および実験手法について詳細に記されている。

「結果と考察」は3章から構成される。第1章では、コヒーシンの局在と分配様式の関係について述べている。還元分裂のときには動原体が同じ方向からスピンドルと結合するためには、コヒーシンとして減数分裂型の **Rec8** が作用する必要がある、体細胞型のコヒーシン **Rad21** では両方向からスピンドルの結合が起きてしまう。この理由を解明するために、動原体を構成するDNA（セントロメア）におけるコヒーシン **Rad21** および **Rec8** の局在の違いについて **ChIP**（chromatin immunoprecipitation）法を用いて詳細に解析している。分裂酵母のセントロメアは中央領域と外側領域に区分されており、解析の結果 **Rad21** は主に外側領域に局在するのに対し、**Rec8** は外側領域だけでなく中央領域にも局在していることが示された。スピンドルは特に中央領域と相互作用するというそれまでの知見と合わせて、減数第一分裂では **Rec8** がセントロメアの中央領域に特異的に局在して接着を担うことにより、姉妹動原体が構造的に同一方向を向くように促進されている可能性が示唆された。第2章では、還元分裂における一方向性結合の確立に必要な新たな因子のスクリーニングについて述べている。本論文では、還元分裂に欠損を生じる変異株を孢子の生存率の差によって選択するという、新規のスクリーニング系を構築している。第3章では、スクリーニングで単離された新規タンパク質 **Moal1** について機能解析を行っている。**Moal1**

は減数分裂期にのみ発現されるタンパク質であり、減数第一分裂前 DNA 複製期から減数第一分裂後期までセントロメアの中央領域に局在することが示された。一方、*moa1* 破壊株では、動原体の一方向性の確立に特異的な欠損が見られ、セントロメアの *Rec8* の局在にも異常が観察された。さらに免疫沈降実験等により *Moa1* と *Rec8* がタンパク質間で相互作用することが示された。

「まとめと展望」では、減数第一分裂では *Moa1* が中央領域に局在することにより、*Rec8* による姉妹染色分体の接着を安定化して姉妹動原体の一方向性結合を確立しているというモデルが述べられている。さらに *Moa1* タンパク質の分子的な特徴を明らかにするため、今後の解析の指針について述べられている。

本論文で示されたコヒーシンの局在様式の違いは、均等分裂と還元分裂における動原体の方向性の違いを分子レベルで説明する新規のモデルを提出している。スクリーニングにより単離された新規動原体タンパク質 *Moa1* の解析結果もこのモデルを支持し、さらにそれを強める結果となっている。分裂酵母のセントロメアの構造は、他の高等真核生物と類似している点が多いことから、ここで提言された動原体の方向性制御の分子モデルは、ヒトを含む多くの真核生物に当てはまる可能性が高く、基礎生物学におけるインパクトは大きい。

本論文に示されたデータはすべて論文提出者が主体となって行ったものである。したがって、審査委員会は全員一致で横林しほりに博士（理学）の学位を授与できると認める。