

# 論文審査の結果の要旨

氏名 伊澤 大介

細胞は、体細胞分裂を繰り返すことによって増殖する。数を増すための体細胞分裂に加え、異なった遺伝情報の組み合わせをもつ子孫を残すために、生物はより複雑な分裂様式である減数分裂を生み出した。減数分裂によって生殖細胞が作られ、父方由来の精子と母方由来の卵が出会い新しい個体、つまり子孫が形成される。減数分裂は種を維持するために重要な過程である。

体細胞分裂周期では、DNA 合成期である S 期と核分裂期である M 期が繰り返し、この順序は様々な機構によって厳密に制御されている。一方、減数分裂周期では、一回の DNA 複製の後に二回の連続した核分裂（減数第一分裂、減数第二分裂）が行われ、染色体の倍数性が半減する。減数分裂周期と体細胞分裂周期の相違は、減数分裂周期に特異的に発現する因子によって生じる。減数分裂周期の進行には体細胞分裂周期と同じ因子が基軸となっているが、減数分裂特異的因子が体細胞分裂周期に働く因子に働きかけ、または入れ替えることによって、特徴ある減数分裂を可能にしている。

分裂酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) の *mes1* は、減数分裂期特異的に発現する遺伝子であり、*mes1* 変異株は減数第二分裂が不能となる。その表現型から *mes1* 遺伝子は減数分裂の進行に重要な役割を果たしていることが示唆されるが、その機能はまったく未知であった。本研究で申請者は、分裂酵母の *mes1* 遺伝子の機能解析を通じて、減数第一分裂から第二分裂への移行期における細胞周期制御機構を解析した。学位論文では、「序」および「材料と方法」に続き、2 章からなる「結果」、「考察と展望」、そして「結論」に分けて、得られた成果とその意義が述べられている。

*mes1* 変異株における減数第二分裂の不能の原因を探るため、申請者は M 期の進行に必須な役割を果たす MPF (M-phase Promoting Factor) の減数分裂期における活性化状態に着目した。野生株では、MPF の制御サブユニットである Cyclin B/Cdc13 は減数第一分裂後に完全に分解されず核内に残存していたが、*mes1* 変異株では Cdc13 が減数第一分裂後に核内から消失し、MPF 活性が維持されないことを発見した。Mes1 の機能を解析した結果、Mes1 は APC/C (Anaphase Promoting Factor/Cyclosome) の活性化因子

である Slp1 と相互作用することによって、Slp1 と Cdc13 の結合を阻害し、その分解を抑制していることが示された。また、Mes1 は減数分裂特異的な APC/C 活性化因子 Mfr1 と相互作用し、Mfr1 と Cdc13 の結合も阻害した。Mes1 は、減数第一分裂後に APC/C 活性を抑圧することによって、第一分裂後期に半減した Cyclin B を安定化して MPF 活性を維持し、その保たれた MPF 活性が減数第二分裂への移行を可能とすると推測される。申請者はさらに Mes1 の制御機構について解析を行った。Mes1 は、APC/C の分解シグナル配列である D-box と KEN-box を持っており、Mes1 D-box、KEN-box 変異体の解析を行った。その結果、Mes1 の D-box および KEN-box は Mes1 の機能である APC/C 活性の抑圧に必要であるとともに、減数分裂期における Mes1 の分解にも必要であることが示された。しかし、Mes1 D-box KEN-box 変異体は体細胞分裂期には安定化されずに分解されることから、Mes1 の分解には他の異なる機構が関与している可能性も示唆された。

本研究から、Mes1 は新規な APC/C 阻害因子であることが明らかとなった。減数分裂周期における MPF の活性化状態は、卵の成熟過程の研究からその詳細が明らかにされている。減数第一分裂後、MPF 活性は低下するが完全に低下することなく中間程度にしばらく保たれ、その後急激に上昇し減数第二分裂へと移行する。MPF 活性の維持には、APC/C の活性抑制による Cyclin B の安定化が一つの要因であるが、他の生物において減数第二分裂移行期の APC/C 活性の抑圧機構は部分的にしか解明されていない。申請者は、Mes1 が APC/C 活性を抑圧することによって減数第二分裂の移行に決定的な役割を果たしていることを示し、APC/C 活性の抑圧機構に新しい知見をもたらした。

以上、伊澤大介が明らかにした研究成果は、減数分裂周期制御の分子機構の理解に対する重要な寄与であり、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。なお本論文は後藤益生、山下朗、山野博之、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、伊澤大介に博士(理学)の学位を授与できると認める。