

論文審査の結果の要旨

氏名 北島 智也

減数分裂においては、一回の染色体複製後に二回連続した染色体分配が起こり、結果として染色体数が半数化した配偶子が形成される。減数第一分裂においては、相同染色体間の接着が解除されて分配されるが、一方で姉妹染色分体は、セントロメア間の接着が維持されて分配されない。続いて起こる第二分裂になると、残された姉妹セントロメア間の接着が解除され、姉妹染色分体が分配される。第一分裂において姉妹セントロメア間の接着が維持される分子的な機構は、長年の謎であった。本論分提出者は、分裂酵母を用いた遺伝学的手法により、減数第一分裂における相同染色体の分離は、染色体接着因子コヒーシンのRec8サブユニットが染色体腕部において分解されることが引き金となって起こることを示した。さらに、第一分裂においてはセントロメアでコヒーシンが分解を受けずに残存することに着目し、第一分裂のセントロメアにはコヒーシンの保護因子が存在すると考え、この未知の保護因子を、分裂酵母における遺伝学的スクリーニングにより単離することに成功した。この新規タンパク質はシュゴシンと命名された。さらに、シュゴシンは酵母からヒトに至るあらゆる真核生物に保存されているタンパク質であることを見出し、ヒト培養細胞における解析から、ヒトのシュゴシンは体細胞分裂においても姉妹セントロメア間の接着を保護する役割をもつことを明らかにした。

第1章は、本論分のイントロダクションであり、研究の背景と目的を述べている。

第2章は、本論分において行われた実験の材料と方法について記述している。

第3章から第6章は、4つの関連したテーマにおける実験結果について記述し、各章末ではそれぞれの実験結果に対する考察を行っている。第3章では、分裂酵母を用い、減数第一分裂における相同染色体の分離がセパレーズによるコヒーシンサブユニットRec8の分解によって引き起こされることを明らかにしている。

第4章では、減数第一分裂において染色体腕部ではRec8が分解され、その一方でセントロメアではRec8は分解を受けずに残存することに着目し、第一分裂においてセントロメアRec8をセパレーズによる切断から保護する因子を分裂酵母における遺伝学的スクリーニングを行って探索している。その結果、新規タンパク質シュゴシン(Sgo1)を同定し、これが実際に減数第一分裂においてセントロメアでRec8を保護する因子であることを示した。また、Sgo1の局在がBub1キナーゼによって制御されていることを明らかにしている。さらに、さまざまな真核生物においてシュゴシンと相溶性のあるタンパク質が存在していることを見出している。

第5章では、ヒトにおいて見出されたシュゴシン様タンパク質であるhSgo1およびhSgo2の機能的解析を行っている。hSgo1とhSgo2はいずれも体細胞分裂において発現しており、分裂前期と前中期における姉妹セントロメア間の接着の保護に必要であることを明らかにしている。このことから、シュゴシンは姉妹セントロメア間の接着を保護する保存された因子として定義された。また、hSgo1とhSgo2はその局在がヒトBub1キナーゼに制御されていることを示し、シュゴシンの機能が保存されたメカニズムによって制御されていることを明らかにした。

第6章では、シュゴシンがどのように姉妹セントロメア間の接着を保護するのか、その

分子メカニズムについて解析を行っている。ヒトの HeLa 細胞で hSgo1 と物理的に相互作用するタンパク質を探索し、その結果、II 型セリン-スレオニンプロテインフォスファターゼ(PP2A)が特異的にシュゴシンと複合体を形成することを見出した。さらに、PP2A が体細胞分裂の分裂前期および前中期における姉妹セントロメア間の接着の保護に必要であることを示している。

第 7 章は、本研究のまとめと展望について述べている。

以上、本論分提出者は、新規タンパク質シュゴシンを発見することにより、減数第一分裂においてなぜ姉妹染色分体が分配されないのかという、生物学における極めて基本的かつ重要な問題に対する、初めての分子レベルでの手がかりを報告した。また、シュゴシン様のタンパク質があらゆる真核生物に存在することを見出し、分裂酵母およびヒトの培養細胞の研究により、シュゴシンが真核生物において機能的に保存された、姉妹セントロメア間の接着を保護する因子であることを明確に示した。さらに、シュゴシンが PP2A と複合体を形成して共に機能することを見出し、シュゴシンが接着を保護する分子メカニズムの解明に向けて大きな手がかりを得た。なお、本論文の研究は、渡辺嘉典、山本正幸、宮崎洋介、川島茂裕、Silke Hauf、大杉美穂、山本雅との共同研究であるが、本論分提出者が主体となって考え実験を行い解析したもので、本論分提出者の寄与が極めて大きいと判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。