

論文審査の結果の要旨

竹本 愛

遺伝情報を担うクロマチン DNA が、M 期において高度に凝縮して M 期染色体を形成する過程を染色体凝縮とよぶ。この過程は親細胞から娘細胞へのクロマチン DNA の均等な分配に必須であり遺伝情報の維持に重要である。近年、染色体凝縮において重要な役割をもつ因子としてコンデンシン複合体（コンデンシン I）が同定された。その後、コンデンシンの *in vitro* での生化学的活性などの解析が進んだが、どのように染色体構築にはたらくかは明らかになっていない。また、最近になって新たなコンデンシンアイソフォーム（コンデンシン II）が見つかり、両者の違いが注目されている。

本研究では、細胞周期におけるクロマチン構造変換の分子基盤を理解するために、コンデンシンの制御機構を詳細に解析したものである。本論文で示した内容は、(1) コンデンシン I の M 期リン酸化による促進的制御、(2) コンデンシン I の間期リン酸化による抑制的制御、(3) コンデンシン I とコンデンシン II の制御の違い、に分けられる。以下にその概要を示す。

(1) コンデンシン I の M 期リン酸化による促進的制御

ヒトコンデンシン I の細胞周期における挙動の解析を詳細に行った結果、タンパク質レベルの変動はほとんど見られず、MPM2 抗体で認識されるリン酸化は M 期特異的に付加されていることが示している。この M 期特異的なリン酸化とコンデンシン I の活性や細胞内局在との関係を解析した結果から、コンデンシン I の DNA の高次構造変換活性と染色体結合の両方が M 期特異的リン酸化により促進されることを示唆している。

(2) コンデンシン I の間期リン酸化による抑制的制御

コンデンシン I が M 期だけでなく細胞周期を通してリン酸化されていたことから、新たに発見した間期リン酸化の役割を調べている。間期コンデンシン I をフォスファターゼで脱リン酸化したところ、活性が促進されたことから、間期リン酸化がコンデンシン I の活性を抑制的に制御していることを明らかにしている。さらに、コンデンシン I を間期にリン酸化し、その活性を抑制するキナーゼをとって CK2 を特定した。また、抑制的な CK2 によるリン酸化は M 期染色体上のコンデンシン I について脱リン酸化されていることを見いだした。さらに、この抑制的リン酸化が除去されることが正常な染色体構築に重要であることも示している。本研究では、はじめてコンデンシンの抑制的制御を明らかにすると共に、その

抑制制御の解除の染色体凝縮における重要性を示した。

(3) コンデンシン I とコンデンシン II の制御の違い

コンデンシン I と II はどちらも染色体凝縮に重要であることが報告されている。一方で、両者は細胞内でも局在も機能も異なることが示されている。しかし、なぜ 2 つのアイソフォームの局在や機能が異なるのかについて、その分子メカニズムは多くは知られていない。本研究では、フォスファターゼ阻害剤であるオカダ酸により、コンデンシン II が M 期染色体から解離することを見いだしている。さらに、オカダ酸の標的である PP2A がコンデンシン II と相互作用して何らかの機構でコンデンシン II を M 期染色体に結合させることを示している。

本研究では、コンデンシン I の細胞周期におけるリン酸化制御の全容を明らかにした。コンデンシン I は、間期で CK2 によるリン酸化で活性が抑制されており、M 期に入ると Cdc2 でリン酸化されて、染色体への結合能と活性が増し、さらに抑制的な CK2 サイトが脱リン酸化されることで完全に活性化し、M 期染色体の構築にはたらくというモデルを示している。また、本研究はコンデンシンの間期における抑制的制御を最初に示し、その重要性を示唆したものである。最近、コンデンシンが間期においても、転写抑制や DNA 修復に関与することが報告されており、間期での CK2 によるコンデンシンの制御機構は今後さらに重要性が増すと考えられる。さらに、コンデンシン I と II の細胞内局在の差異に関与する因子として PP2A を特定した。これは 2 つのアイソフォームの別々の制御メカニズムを示す最初の発見であり、M 期染色体構築の分子メカニズムの理解につながる可能性がある。以上、本研究において明らかにしたコンデンシンの制御機構は、染色体構築機構の解明に寄与するところが大きであると共に、間期クロマチン機能制御にも新しい概念をもたらした点で重要である。したがって、博士（理学）の学位授与に値すると認める。

なお、本論文は横山茂之博士、花岡文雄博士、木村圭志博士、柳澤純博士との共同研究であるが、論文提出者が主体となって解析、検証を行ったもので、論文提供者の寄与が十分であると判断する。