

# 論文審査の結果の要旨

氏名 角井 康貢

学位申請者角井康貢は、分裂酵母を用いて減数分裂における組換えと染色体分配の連携機構を解析した。減数分裂の組換え期において、染色体はいわゆるブーケ構造を形成している。ブーケ構造とは、染色体末端テロメアがスピンドル極体（SPB；高等生物の中心体に相当する分裂酵母の細胞小器官）に集合し、いっぽう染色体の中央部に存在する微小管結合部位キネトコアは SPB から遠位に位置する染色体配置である。体細胞分裂の際には、キネトコアが SPB に集合してテロメアは遠位にあり、染色体はちょうど逆の、姉妹染色分体を両極に分配しやすい配置をとっている。申請者は減数分裂時の組換えに適したブーケ構造からどのように正確な染色体の分配が起こるかに興味をもち解析を行った。

申請者はまず細胞の多色ライブイメージングにより、減数分裂における染色体のキネトコアとテロメアの挙動を SPB の挙動と同時に観察した。その結果、分裂期の開始に先立って組換えのための染色体配置であるブーケ構造が解消され、テロメアは SPB から解離してキネトコアが SPB 近傍に集合することを見いだした。また、従来法を改良した GFP-チューブリン観察系を用いて、減数分裂における微小管の挙動を観察し、減数第一分裂の開始前の核内に、他の時期には見られない放射状の微小管構造が形成されることを発見した。申請者はさらに、この核内微小管がキネトコアを SPB へと運搬することを明らかにした。この核内微小管によるキネトコアの運搬に関わるタンパク質の探索を行った結果、既知の微小管モータータンパク質は関わっておらず、Dam1 複合体が運搬に重要であった。

申請者は引き続きこの運搬システムについて、体細胞分裂においてスピンドル微小管の形成に関与することが知られている微小管結合タンパク質複合体 TACC/Alp7-TOG/Alp14 の関与を調べた。その結果、Alp7-Alp14 複合体が欠けると核内微小管が十分に形成されず、キネトコアの回収や染色体分配に顕著な異常が見られた。さらに Alp7-Alp14 複合体は、体細胞分裂時とは異なり、減数分裂時には微小管に依存せずにキネトコアに局在できることがわかった。キネトコアにおけるこの複合体の機

能を解析する目的で、キネトコアで Alp7-Alp14 複合体が切断される変異体を作製したところ、この変異体では微小管とキネトコアの接着が確立せず、キネトコア集合に遅延が見られ、染色体分配に異常が生じた。これらのことから、染色体配置の変換を分裂期の開始までに完了しておくことが、減数分裂における正しい染色体分配に重要であることが示唆された。減数分裂時には Alp7-Alp14 複合体が微小管非依存的にキネトコア局在したため、その局在機構についての解析を進めたところ、接合フェロモン受容 MAPK 経路および Ndc80-Nuf2 複合体に依存したキネトコアの再構築と、染色体分配に関わる Moa1 タンパク質および細胞周期を制御する CDK (Cyclin-dependent kinase) 活性などが必要であることがわかった。

申請者は最後に、減数分裂のブーケ構造の解除においてテロメアが SPB から解離する分子機構について解析を行っている。テロメアはキネトコアとは異なり、核内微小管の形成には依存せずに解離した。減数分裂特異的転写因子 Mei4 の解析から、CDK の活性化により SPB からのテロメアの解離が誘導されることが明らかとなった。さらに CDK によるリン酸化の標的因子の探索を行った結果、テロメア解離に伴い、テロメアから局在が消失するテロメア結合タンパク質 Rap1 を候補として見いだした。非リン酸化型 Rap1 変異体ではテロメアが SPB に結合したまま減数分裂の分裂期へと進行した。よって、Mei4 による CDK の活性化が Rap1 のリン酸化を介して、テロメアの SPB からの解離を制御していることが明らかとなった。

以上、角井康貢は本研究により、減数分裂ではブーケ構造から新規核内微小管構造に導かれて染色体配置の変換が起きることで染色体が正確に分配されていることを解明した。その分子メカニズムとして、キネトコアは CDK 活性の上昇に伴い形成される核内微小管により SPB へと集合し、テロメアは CDK により Rap1 がリン酸化されることで SPB から解離することを明らかにした。これらの研究成果は、染色体の配置変換が減数分裂において組換えと染色体分配とを連携させていることを明確に示す重要なものであり、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。なお本論文は佐藤政充、田仲加代子、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、角井康貢に博士（理学）の学位を授与できると認める。