

論文審査結果の要旨

氏名 石黒伸茂

本論文は要旨(和文および英文)、序論、材料と方法、結果と考察(1~10 章)、まとめと展望、参考文献および謝辞により構成される。

「序」では、染色体分配における姉妹染色分体の接着の重要性や、その機能を担う因子であるコヒーシン複合体の性質、および染色体分配に際しコヒーシン複合体が染色体から脱理するメカニズムに関して、これまでの知見が、体細胞分裂と減数分裂での対比をした上で述べられている。また、本研究の目的が減数分裂型コヒーシン **Rec8** を切断から保護する因子 **Sgo1-PP2A** 複合体に拮抗して **Rec8** の切断を促進する未知のキナーゼとその基質の同定及び解析であることが記述されている。

「材料と方法」では、本研究に使用した大腸菌株と分裂酵母株の遺伝子型と培地、および実験手法についての詳細な記述が為されている。

「結果と考察」は全 10 章から構成されている。第 1 章では **Rec8** の切断に必要なキナーゼを遺伝学的スクリーニングするための戦略および、それによって I 型カゼインキナーゼ δ/ϵ アイソフォーム(**CK1**)をコードする *hhp2⁺* 遺伝子が該当するキナーゼの遺伝子として取得されたことが述べられている。第 2 章では、*hhp2⁺* 遺伝子の完全破壊株が **Rec8** 発現下で染色体不分離を起こすことが示されている。第 3 章、第 4 章では 2 つの **CK1**、**Hhp1** と **Hhp2** が減数分裂において重複する活性を持ち、**Rec8** の切断性をリン酸化に寄与することが明らかにされている。第 5 章では、減数第一分裂中期の分裂酵母細胞から精製した **Rec8** タンパク質の一次配列上のリン酸化残基を質量分析によって特定した結果について述べられており、さらに、これをもとに作成された *rec8-S412A* 変異株と **S412** 周辺の **CK1** コンセンサスにアラニン置換変異を追加した *rec8-7A* 変異株の表現型(第 6 章)、およびその表現型が **Rec8** の切断性の低下に起因するものであること(第 7 章)が示されている。第 8 章ではセントロメアに **CK1** の活性があることが示され **Sgo1-PP2A** と拮抗する可能性を指摘している。これを受けて第

9章、第10章では、実際にセントロメアに集積させた CK1 が Sgo1-PP2A に拮抗すること、および両者の拮抗関係が Rec8 上に特定された切断性に寄与のある7箇所のリン酸化残基を巡って成立していることが述べられている。

「まとめと展望」では、他の重複する機能を持つキナーゼの存在について、リン酸化によって Rec8 タンパク質の切断性が上がることの分子的な解釈について、および CK1 依存的な Rec8 切断制御メカニズムの高等動物における進化的保存性について論じられている。

本論文による CK1 依存的なリン酸化を介した Rec8 の切断制御機構の証明は、Sgo1-PP2A 依存的な Rec8 の保護機構を裏付けると同時に、今までに推測されてはいたが実態が分かっていなかった Rec8 の切断を促進的に制御するキナーゼを初めて特定した点において重要な成果であると考えられる。

なお、本論文の第1章は田中晃一との、第4章、第6章、第8章は作野剛士との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及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、審査委員会は全員一致で上記の者に博士(理学)の学位を授与できると認める。