

## 論文審査結果の要旨

氏名 山岸有哉

本論文は要旨（和文および英文）、序、材料と方法、結果と考察（1章1～9節、2章1～7節）、参考論文および謝辞から構成される。

「序」では、体細胞分裂期および減数分裂期の染色体分配様式の概要が述べられ、減数第一分裂においてセントロメアのコヒーシンを分解から保護する因子であるシュゴシン Sgo1 の機能と、染色体の二方向性結合の確立に寄与する Chromosomal Passenger Complex(CPC)の機能について、これまでの知見が述べられている。また本研究の目的が共にセントロメアに局在する Sgo1 および CPC のセントロメア局在化機構の解明であることが記述されている。

「材料と方法」では、本研究において使用された大腸菌および分裂酵母の遺伝子型と実験方法について詳細に記述されている。

「結果と考察」は2章から構成される。第1章ではシュゴシン Sgo1 のセントロメア局在化機構、第2章では CPC のセントロメア局在化機構についての解析結果が記述されている。

第1章において、第1節ではスクリーニングの結果、Sgo1 の相互作用因子としてヘテロクロマチンタンパク質 Swi6 が得られたことが記述され、第2節では Swi6 が Sgo1 の正常なセントロメア局在に必要であることが述べられている。第3節では、Sgo1 と Swi6 の相互作用を詳細に解析し、Sgo1 が結合コンセンサス配列を介して Swi6 の進化的に保存されたクロモシャドウドメイン(CSD)に結合することを見出し、Swi6 と結合できない Sgo1(V242E)変異体を作製したことについて記述されている。そして第4節において、野生型 Sgo1 を Sgo1(V242E)で置き換えた株で swi6 破壊株と同様に Sgo1 のセントロメア局在の減少が観察されたことから、Sgo1 は Swi6 と直接結合することでセントロメアに局在すると結論づけている。続く第5節、第6節においては、Sgo1 と Swi6 の相互作用およびこの相互作用が Sgo1 の正常なセントロメア局在に必要であるということが、ヒト Sgo1 ホモログ hSgo1 とヒト Swi6 ホモログ HP1 においても保存されていることが述べられている。第7節では、遺伝学的スクリーニングの結果、

シュゴシンファミリーに保存された SGO モチーフがそのセントロメア局在に必須であることを見出している。第8節と第9節においては、先行研究から Sgo1 のセントロメア局在に必須であることが分かっていた Bub1 によるヒストン H2A のリン酸化がどのように Sgo1 のセントロメア局在に寄与しているかを詳細に解析している。その結果、SGO モチーフを介したリン酸化 H2A を含むヌクレオソームとの相互作用が、先に見出した Swi6 との相互作用と協調的に働くことにより、Sgo1 がセントロメアへ限定的に局在することを見出している。

第2章においては、進化的に保存されたキナーゼである Haspin の分裂酵母ホモログ Hrk1 の解析を通して、CPC のセントロメア局在化機能が解明されたことが記述されている。まず第1節では、ヒト細胞を用いた先行研究から姉妹染色分体の接着に必要とされていた Haspin が分裂酵母においては姉妹染色分体の接着には寄与しないという実験結果が記述されている。そして第2節において、Hrk1 が先行研究において示されていた Bub1-H2A-Sgo2-CPC という経路とは独立した経路で CPC のセントロメア局在を促進することを見出している。続く第3節、第4節では、Hrk1 がヒストン H3 Thr3 をリン酸化し、このリン酸化 H3 に CPC のサブユニットの1つ Bir1 が直接結合することで CPC のセントロメア局在が促進されるということを示唆する結果を記述している。第5節、第6節においては、Hrk1 の染色体上への局在化機構について解析し、Hrk1 は Pds5 と呼ばれるコヒーシンの相互作用因子と直接結合することで染色体上へと局在し、ヘテロクロマチン領域において H3 をリン酸化するということが述べられている。最後に第7節において、Bub1 によるヒストン H2A のリン酸化と Hrk1 による H3 のリン酸化という2つのリン酸化修飾が CPC のセントロメア局在を規定するというモデルを提唱している。

本論文では、今まで多くが謎であった Sgo1 と CPC のセントロメア局在化機構についてほぼ全容を分子レベルで明らかにしている。しかも、その機構の大部分が進化的に保存されたものである。Sgo1 と CPC は共に染色体分配の本質的な制御因子であり、今回得られた結果は大変重要な成果であると考えられる。

本論文に示されたデータは第1章第6節を除き、すべて論文提出者が主体となっていたものである。従って、審査委員会は全員一致で山岸有哉に博士(理学)の学位を授与できると認める。