

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 村田拓哉

高等真核生物における遺伝子の時期・組織特異的な転写制御や DNA 複製・組換え・修復には、クロマチン高次構造のダイナミックな変換が伴う。クロマチン高次構造は、ユークロマチン領域とヘテロクロマチン領域に大別され、ヘテロクロマチンはその凝集した構造による染色体構造の安定性の維持が転写抑制を制御すると考えられている。ヘテロクロマチン形成の調節は、ヒストン修飾やヒストン H1 との結合により制御されることが知られている。

ヒストン H1 はクロマチンの主要構成因子であり、ヌクレオソームを凝集させることでクロマチン高次構造の形成に機能し、ヘテロクロマチン構造の形成・維持に重要であることが示されている。近年、ヘテロクロマチンの構造の多様性からヒストン H1 もクロマチン上に一様に非特異的に結合するのではなく、領域特異的にリクルートされる機構の存在が示唆されているが、その機構は不明である。本研究ではヒストン H1 による特異的ヘテロクロマチン領域のクロマチン構造変換を制御する新規因子を生化学的に同定し、その分子機構の解明を試みている。

第一章の序論に引き続き、第二章ではショウジョウバエ培養細胞株を用いてタンパク質精製、質量分析をおこない、生化学的手法によりヒストン H1 の相互作用因子を取得・同定した。同定因子の中で核輸送制御因子 Bj1 に着目し、その機能解析をおこなった。解析の結果、Bj1 は生物個体の発生においてヒストン H1 と協調的に機能すること、クロマチン構造のヘテロクロマチン促進能を有することを明らかにした。

第三章では、ヒストン H1 を介したクロマチン構造変換への Bj1 の分子機能を解析した。*in vivo* および *in vitro* の解析の結果、Bj1 がヒストン H1 のクロマチン結合を促進し、ヒストン H1 によるクロマチン凝集を促進することを明らかにした。

第四章では、Bj1、ヒストン H1 によるクロマチン凝集とその他のクロマチン構造変換機構との関連を検討した。その解析により、Bj1 が抑制的ヒストン修飾の制御に関連することを見出し、さらに Bj1、ヒストン H1 とリボソームタンパク質が相互作用することを見出した。

本論文は、*in vitro* の生化学的な解析およびショウジョウバエ個体を用いた分子遺伝学的な解析から、ヒストン H1 によるヘテロクロマチン形成機構に関する新たな知見を得ることに成功した。すなわち、これまで不明であったヒストン H1 のクロマチン結合制御機構の一端を説明し得る新規因子を同定し、その因子のヒストン H1 クロマチンリクルートメント制御機能を明らかにした。本研究は、生体内における時期・組織特異的なヘテロクロマチン構造調節の理解に繋がるものであると期待される。以上より、審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。