

論文審査の結果の要旨

氏名 多田 健志

染色体は細胞周期に応じてその形態を変化させる。間期の弛緩した染色体は、分裂期に進行すると高度に凝縮し、このことは分裂後期における染色体の分配を容易にしていると考えられる。本論文は、分裂酵母 *S. pombe* をモデル生物として用い、分裂期の染色体の凝縮に関わる因子であるコンデンシンの染色体局在に関する新たな知見を得るための研究を記載したものである。遺伝学的手法および生化学的手法を駆使し、コンデンシンの染色体局在を制御する因子および染色体上での足場となる因子が明らかにされている。

本論文は、序章および本編 8 章からなる。序章はイントロダクションであり、生物種を越えて保存されたコンデンシンの、発見の経緯や染色体局在に関してこれまでに得られている知見が幅広く記述されている。特に、コンデンシンの分裂期特異的なリン酸化制御について、得られている知見と明らかにされなければならない問題が明確に記述されている。

第 1 章では、動原体領域特異的にコンデンシンの機能を低下させる試みが述べられている。細胞内全体のコンデンシンの機能を低下させると動原体の機能にも異常を生じることより、コンデンシンが動原体領域においても重要な機能を果たしていることが示唆されていたが、動原体領域における厳密な機能は未だ明らかにされていなかった。本論文では動原体領域特異的にコンデンシンの機能を低下させることで、動原体領域のコンデンシンが同領域をコンパクトにしてスピンドル微小管との結合部位を固定し、動原体とスピンドル微小管の誤った結合を防ぐ上で重要であることが明らかにされている。

第 2 章では、動原体領域に濃縮したコンデンシンの局在が動原体タンパク質 Pcs1-Mde4 複合体に依存していることが明らかにされている。これまでは Pcs1-Mde4 複合体自身が動原体とスピンドル微小管との誤った結合を防いでいると考えられていたが、実際にはコンデンシンが下流の実行因子としてこのような機能を担っていることを明らかにした点が重要な発見である。また第 3 章ではこれまでの知見と合わせ、染色体上のコンデンシンの局在が領域特異的な 2 つのリクルーターによって制御されていることが記載されている。

第 4 章および第 5 章では、染色体上のコンデンシンの局在が分裂期キナーゼ

Aurora B によって制御されていること、コンデンシンのサブユニットのひとつ Cnd2 が Aurora B の基質となっていることが記述されている。特に、Aurora B によるコンデンシンのリン酸化がコンデンシンの染色体局在を制御していることを明らかにしている。

第 6 章および第 7 章では、Aurora B によるコンデンシンのリン酸化が、クロマチン因子であるヒストン H2A との物理的相互作用を制御していることが記述されている。コンデンシンの H2A との相互作用が、コンデンシンの染色体局在に必須であることを、遺伝学的解析を駆使して証明しており、最終的に Aurora B によるコンデンシンの染色体局在制御機構の全容を明らかにしている。

第 8 章では、分裂期中の Aurora B の局在変化に相関した、染色体上のコンデンシン局在の変化が述べられている。分裂期中において、コンデンシンがより必要とされる領域に積極的に局在させるという、染色体構造の時空間的な制御機構が示唆されている。

以上、本論文は動原体領域におけるコンデンシンの機能を明らかにするとともに、染色体上におけるコンデンシンの局在メカニズムの一端を明らかにしたものである。本審査委員会では、これまで謎とされてきたコンデンシンの染色体局在に関する Aurora B の基質を同定するとともに、コンデンシン局在の染色体上の足場がヒストン H2A であることを明らかにした一連の研究成果は極めて意義深いものであると評価した。

なお、本論文第 1 章から第 8 章は、進寛明氏・作野剛士氏・渡邊嘉典氏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。第 1 章から第 8 章の内容からなる論文は、権威ある英科学誌 Nature に掲載された。

したがって、博士(理学)の学位を授与できると認める。