

論文審査の結果の要旨

氏名 助川 裕子

分裂酵母の減数分裂を制御する重要な因子として、メッセンジャーRNA の安定化に関わる RNA 結合タンパク質 Mei2 が知られている。学位申請者助川裕子は Mei2 の未解明の機能を明らかにすることを目標に、活性化型 Mei2 が一倍体細胞で引き起こす異所的減数分裂の抑圧変異の探索を行い、得られた抑圧変異の原因遺伝子を解析した。本学位論文ではその成果が、序、材料と方法、結果、考察と今後の展望、結論、謝辞、参考文献に分けて述べられている。結果と考察の概略は次の通りである。

本論文の最も主要な成果を記載した結果の第一章では、抑圧因子の一つとして、RNA Polymerase II の C-terminal domain (Pol II CTD) をリン酸化する CTDK-I の γ サブユニットの遺伝子 *lsg1* を同定したことが述べられている。CTDK-I は α (Lsk1), β (Lsc1), γ サブユニット (*Lsg1*) からなる三量体を構成している。CTDK-I サブユニット遺伝子破壊株は生育にはほとんど影響がなく、接合・減数分裂に欠損がみられた。これらの遺伝子破壊株では、*mei2* など、接合・減数分裂に必要な遺伝子の転写因子をコードする *ste11* の転写量が低下しており、*ste11* を過剰発現させると接合・胞子形成が回復した。すなわち、CTDK-I サブユニット遺伝子破壊株における接合・胞子形成の低下は、*ste11* の転写量減少が大きな要因と考えられた。CTDK-I がリン酸化する CTD の 7 アミノ酸繰り返し配列中の 2 番目のセリンをアラニンに置換した場合も接合率・胞子形成率が顕著に低下し、*ste11* の転写量も低下した。よって、CTDK-I は Pol II CTD の Ser-2 のリン酸化を介して *ste11* の発現を促進していることが強く示唆された。

次に生理的に減数分裂を誘導した時の Pol II CTD のリン酸化状態を調べた。野生型株を窒素源飢餓培地に移して減数分裂を誘導すると、Ser-2 のリン酸化が増加した。窒素源飢餓に応答して Ser-2 のリン酸化が増加する機構を検討し、ストレス応答性 MAP キナーゼ Sty1 の遺伝子を破壊するとリン酸化が大幅に抑えられることが分かった。逆に、Sty1 MAPK を人為的に活性化させると、窒素源が豊富な状況でも Ser-2 のリン酸化が増加した。このリン酸化は CTDK-I 依存的であった。以上より、窒素源飢餓のシグナルを受けて活性化された Sty1 が CTDK-I をリン酸化して活性化し、次いで CTDK-

I が Pol II CTD Ser-2 のリン酸化を促進していると考えられた。

いっぽう、Mei2 の活性化型変異により引き起こされる異所的減数分裂での Pol II CTD Ser-2 のリン酸化状態を観察したところ、この場合もリン酸化が増加し、その増加は Sty1 MAPK 経路および CTDK-I 依存的であることが確認された。Mei2 の発現は Ste11 で制御されているので、この観察は意外なものである。これらの結果から、活性化型 Mei2 は上流にフィードバック制御を行っていることが強く示唆された。さらなる解析で、活性化型 Mei2 からのフィードバックシグナルは、Sty1 MAPK 経路の MAPKKK である Wis4 と Win1 の両方に向かっていることが示された。

結果の第二章では、方法を改変・工夫して、活性化型 Mei2 の標的を狙ったスクリーニングを行い、得られた三つの遺伝子についてその基本的な性格づけが述べられている。それぞれ興味深い遺伝子であるが、それらがどのように分子レベルで Mei2 の機能と関わっているかは今後の解析に残されている。

以上、学位申請者助川裕子は分裂酵母の減数分裂制御において、RNA Polymerase II の CTD リン酸化酵素 CTDK-I が、減数分裂のための主要な転写因子をコードする *stell* 遺伝子の発現に不可欠であり、その活性は窒素源飢餓に応答したストレス応答性 MAP キナーゼ Sty1 によって活性化されていることを明らかにした。加えて、減数分裂開始マスター制御因子 Mei2 が活性化すると、フィードバック制御により上流の Sty1 MAP キナーゼ経路が活性化され、Pol II CTD のリン酸化が上昇することを発見した。これらの研究成果は、これまで知られていなかった減数分裂制御機構の存在を明らかにするものであり、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。なお本論文は山下朗、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、助川裕子に博士（理学）の学位を授与できると認める。