

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 林 康子

減数分裂前の S 期には、DNA が複製され DNA の量が倍増される。減数分裂ではその後二回の細胞分裂が起きるため、配偶子は一倍体となる。M 期は、前期 (prophase)、中期 (metaphase)、後期 (anaphase)、終期 (telophase) に分けられる。前期 I では染色体の凝縮と相同染色体の対合がおこってキアズマが形成され、その後中期 I、後期 I へと進行して各相同染色体はそれぞれ両極へと分離される。有性生殖をおこなう生物が確実に染色体を受け継いでいくためには、相同染色体間で組換えの形成が正確に行われなければならない。相同染色体間の組換えは、遺伝子の多様性を生み出すだけでなく両極への分離にも必要であるが、重要な遺伝情報を持っている DNA を傷つけないといけないという危険をはらんでいる。よって、有性生殖をおこなう生物にとっては、重要かつ慎重におこなわなければならない過程である。本研究は、この相同染色体間の組換えの始まりとなる減数分裂二重鎖 DNA 切断修復に焦点を当て、*Caenorhabditis elegans* を用いてその分子機構の解明を試みた。

本論文は、大きく 4 章からなり、第 1 章では序論として *C. elegans* における DNA 複製、切断修復に関わる研究の現状を述べている。

第 2 章では、減数分裂では、特有の二重鎖切断修復機構を備えていることを示した。減数分裂前の生殖細胞では、自発性または放射線による二重鎖 DNA 切断修復時に修復タンパク質 RAD-51 が修復部位を修復する際に RAD-50 は必要ではない。しかし、*C. elegans* の *rad-50* 変異体を観察することにより、減数分裂が始まると同時に、特別な減数分裂二重鎖 DNA 切断修復機構が働くということを明らかとした。この減数分裂特有の二重鎖 DNA 切断修復機構の特徴として、RAD-51 フィラメントの形成が RAD-50 依存であることと、二重鎖切断を相同染色体間の組換えにより修復するという二点が示された。さらに、生殖細胞は減数分裂前期パキテン中期からパキテン後期で急速に減数分裂特有の二重鎖切断修復機構から解き放たれることも明らかとした。この二重鎖切断修復機構の切り替えは、MAP kinase により引き起こされる減数分裂前期の発生進行によるもので、染色体構造の形態変化とも時を同じくしておこることが明らかとなった。さらには、染色体軸タンパク質を欠く変異体においては RAD-51 フィラメントの形成の RAD-50 依存性が一部だけ抑制されているということも示した。

第 3 章では、RAD-50 は通常のレベルの減数分裂二重鎖切断を推進するために必要だということを示した。*rad-51* 変異体で見られる染色体異常の表現型が *rad-50* により抑制されていた。しかしながら減数分裂で豊富なコヒーシン REC-8 と RAD-50 を両方欠く

変異体でも SPO-11 依存の二重鎖切断が観察されたことから、REC-8 が無い状態では二重鎖切断の際に RAD-50 は必須因子ではないことが示された。

第4章では、シナプトネマ複合体中央因子のタンパク質 SYP-1 が、存在する箇所での組換え形成を促進すること、協調的な重合が行われておりシナプス開始場所から離れた部分での組換え形成を可能にすること、組換え数を制限し阻害するという、という三つの役割を持ち影響を与えることによって、組換えが形成されていることを示した。RNA 干渉を用いて SYP-1 の転写レベルを減少させた状態で、SNP マーカーを用いた組換え分布の解析と、免疫染色と X 染色体ラベリング法による実際の SYP-1 タンパク質の分布を解析した。シナプトネマ複合体は、組換えの形成を促進するだけでなく、過度な形成を阻害する組換え干渉を行う働きも持ち合わせているということが示された。

以上本研究は、相同染色体間の組換えという生物学的に極めて重要な事象を確実に遂行するために必要不可欠な二重鎖切断修復機構について、多くの新規かつ重要な知見を得ている。よって審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位としてふさわしいものと認めた。