



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	分裂酵母ヘテロクロマチンタンパク質HP1/Swi6によるmat領域の遺伝子再編成制御機構の研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	藤岡, 拓生
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第16540号
Issue Date	2025-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95717
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	FUJI0KA_Takumi_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 藤岡 拓生

学 位 論 文 題 名

分裂酵母ヘテロクロマチンタンパク質 HP1/Swi6 による *mat* 領域の遺伝子再編成制御機構の研究

真核生物では DNA はヒストンタンパク質に巻きついたヌクレオソームを形成し、さらにヌクレオソームが集積しクロマチン構造をとることで核に収納される。ヘテロクロマチンはヌクレオソームが高度に凝縮したクロマチン構造を取り、転写に抑制的に機能する。HP1 は種を超えて広く保存されたヘテロクロマチンタンパク質であり、ヘテロクロマチン構成主因子として広く知られている。その一方で、HP1 のプロテオミクス解析からは転写抑制因子以外の様々なタンパク質と相互作用することが知られており、遺伝子発現抑制以外の機能を持つことが知られている。

ゲノム DNA は紫外線や放射線による外的要因や DNA 複製などの生命活動に伴う内的要因によって、1 日に数万回以上も DNA 損傷を受ける。DNA 損傷の中でも、DNA の二本鎖切断 (DSB) は細胞にとって特に有害で、DNA 複製の停止や、転写の阻害、細胞死やがん化を引き起こす。そのため細胞は相同組換えや非同末端修復など様々な DSB 修復経路をもつ。一方で、細胞は脅威であるはずの DSB を利用して、ゲノムは遺伝的多様性を生み出している。このように細胞はあらかじめプログラムされた DSB 生成経路を持つことがある。分裂酵母の接合型変換はこの一例である。

分裂酵母は P 型 (h^+ 型) と M 型 (h^- 型) の 2 種類の接合型をもち、接合型遺伝子座におけるプログラムされた DSB を相同組換えによる遺伝子変換を介して修復することで、接合型が一定の頻度で切り替わる。接合型変換に関わる領域の一部はヘテロクロマチンを形成している。分裂酵母において HP1 は Swi6 の別名で古くから知られている遺伝子であり、接合型変換 (mating-type switching) に関わる因子として同定された経緯がある。*swi6*⁺ 遺伝子破壊株ではヘテロクロマチン構造が崩壊するが分裂酵母の生育そのものには影響を与えない。

本研究では、Swi6 のヘテロクロマチン形成、維持以外の機能の解明を目的として、多くのタンパク質と相互作用することが知られている HP1/Swi6 の二量体化ドメインに着目し、ヘテロクロマチン構造には影響を与えないが、生育阻害と接合型変換時に異常な組換えを起こす、非常に特徴的な *swi6* 点変異体を単離した。Swi6 は接合型遺伝子座において、接合型変換に重要な機能もつことが知られている組換え関連タンパク質の Swi2 と相互作用する。Swi2-Swi6 相互作用は Swi2 の接合型遺伝子座での局在に重要であり、効率的な接合型変換に寄与している。上記の *swi6* 変異体では Swi6 と Swi2 との相互作用が失われていた。また、Swi2 の Swi6 結合モチーフの変異体でも Swi6 と Swi2 との相互作用が失われ、*swi6* 変異体と同様の生育阻害がおきた。この生育阻害は Swi2-Swi6 相互作用がなくなったとき Swi2 の AT-hook motif 依存的に起きることが明らかになった。AT-hook motif は DNA 結合モチーフであり Swi6 と同様に Swi2 の接合型遺伝子座での局在に重要である。さらに、この生育阻害は接合型遺伝子座の一部が重複した構造 (h^{+N} 型) をもつ分裂酵母で特定的におきた。以上の結果は、生育阻害が重複した接合型遺伝子座での Swi6 と相互作用できない Swi2 の異常な局在による異常な組換え反応に起因することを示唆しており、未知の部分が多い Swi2-Swi6 の相互作用と AT-hook motif による DNA 認識を介した Swi2 のクロマチン局在機構に新しい視点を与えるものである。

また、 h^{+N} 型の接合型遺伝子座の構造をもつ分裂酵母は接合型変換が起きず P 型の接合型を維持するが、上記の *swi6* 点変異により接合型変換がおきるようになった。遺伝学的解析から *swi6* 変異体でおきる接合型変換時の異常な組換えは DNA の相同組換え関連タンパク質 Rad57 に依存することが明らかになった。接合型遺伝子座におけるゲノム構造解析を行ったところ、接合型変換がおきない h^{+N} 型の遺伝子座のゲノム構造から接合型変換がおきる h_{90} 型の接合型遺伝子座のゲノム構造へと遺伝子の再配列が起きていた。相同組換えタンパク質 Rad57 が関わっていることを考えると、これは相同組換えの結果起きた遺伝子の再配列だと考えられる。以上のことから Swi6 が正常な相同組換えを介した接合型遺伝子座の遺伝子変換において、相互作用するタンパク質の制御を通して統括的に重要な役割を果たしていることを示唆している。