



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_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 藤岡 拓生

審査担当者	主査	教授	阿部 一啓
	副査	特任教授	坂口 和靖
	副査	教授	松本 謙一郎
	副査	教授	高岡 晃教

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り核に収納される。このクロマチン構造は遺伝子発現制御を初めとする様々なゲノム制御において重要な機能を果たしているが、その詳細は不明な点が多い。クロマチン構造の中でもヘテロクロマチンはヒストン H 3 の 9 番目のリジンのメチル化と、これに結合する種を越えて良く保存された HP1 タンパク質で規定され、ヌクレオソームが高度に凝縮した構造をとりすることで、転写に抑制的に機能する。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、転写抑制以外の機能を持つことが予想される。分裂酵母は高等真核生物と類似のヘテロクロマチン形成機構をもつモデル生物であり、ヘテロクロマチン研究のモデル生物として多大な貢献をしてきた。

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、頻繁に 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、細胞は相同組換えや非同源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。興味深いことに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。分裂酵母の Swi6 は HP1 ホモログであり、Swi6 の欠損は細胞の生育には影響を与えないが、ヘテロクロマチンの崩壊とともに接合型変換異常がおこることが知られていた。

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 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組換え関連タンパク質の Swi2 と相互作用する。Swi2 は DNA 結合モチーフである AT-hook 依存的なモードと Swi6 依存的なモードのふたつのモードで接合型遺伝子座に局在し、接合型変換で主要な機能を果たす。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わかった。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のにおきた。以上の結果は、この変異体に起因する生育阻害が、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いる。これは、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 DSB の相同組換え修復タンパク質 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、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 h90 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 が正常な相同組み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。

本研究は Swi6 の相互作用タンパク質の詳細な解析を通して、ヘテロクロマチンによるゲノム制御の理解に新しい視点をつけ加えるものであり、新しい展開が期待出来る。

よって審査員一同は、著者が北海道大学博士（理学）の学位を授与されるに値するものと認める。