

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 学 術 ）	氏名	Ahmed Gamal Kamel Habib
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
<p>Understanding aspects behind recombination-dependent telomere maintenance and chromosome circularization using fission yeast (分裂酵母を用いた環状染色体と組換え依存テロメア維持に関する性質の理解)</p>			
論文審査担当者			
主 査	准 教 授	上 野	勝
審査委員	教 授	田 中	伸 和
審査委員	教 授	秋	庸 裕
審査委員	教 授	河 本	正 次
〔論文審査の要旨〕			
<p>分裂酵母は優れたモデル生物であり、ノーベル賞を受賞した細胞周期の研究や、その他の多くの重要な発見に貢献してきた。分裂酵母の <i>pot1</i> 遺伝子はテロメア DNA に結合するタンパク質 Pot1 をコードする遺伝子である。<i>rqh1</i> 遺伝子は組換え中間体を解消する DNA ヘリケースをコードする遺伝子で、<i>rqh1-hd</i> 遺伝子はヘリケース活性のない変異タンパク質を発現することで、DNA 組換え中間体がたまりやすくなる。本研究では、がん細胞と同様の特徴を持たせた2種類の分裂酵母変異株（テロメアが組換えで維持された <i>pot1 rqh1-hd</i> 二重変異株と、テロメア DNA を失って染色体が環状化した <i>pot1</i> 破壊株）を用いて、その表現型を詳細に解析することで、これらの酵母の弱点の発見に成功した。これらの弱点は抗がん剤の分子標的候補となることが期待できる。</p> <p>第一章では、イントロダクションとして、染色体末端テロメアや、テロメアとがんとの関係、本研究の目的、背景などについて述べられている。</p> <p>第二章では、テロメアで組換え中間体が蓄積することで微小管阻害剤の感受性が高まる表現型を持つ <i>pot1 rqh1-hd</i> 二重変異株について、細胞周期遅延と微小管阻害剤感受性との関係を解析した。<i>pot1 rqh1-hd</i> 二重変異株は細胞周期の G2 期が野生株より長いことがわかっているが、本研究では G2 期を短くする遺伝子変異を導入したところ、<i>pot1 rqh1-hd</i> 二重変異株の微小管阻害剤感受性が和らぐことを発見した。このことから、<i>pot1 rqh1-hd</i> 二重変異株では長い G2 期の中にテロメアで組換え中間体が蓄積するが、G2 期を短くすることで組換え中間体が蓄積しなくなることが示唆された。</p> <p>第三章では、環状染色体を持つ <i>pot1</i> 破壊株の生育に必要な遺伝子を探索した結果、染色体パッセンジャー複合体 (CPC) が環状染色体を持つ <i>pot1</i> 破壊株の生育に必須であることを発見した。CPC 複合体は染色体の分配において重要な役割を果たすことはわかっている</p>			

たが、環状染色体の維持における機能は全く報告されていなかった。

第四章では、本研究の結論や今後の展望が述べられている。本研究で発見された分裂酵母変異株の脆弱性は、同様の性質を持つがん細胞の抗がん剤の分子標的となることが期待できる。例えば、テロメアが組換えで維持された *pot1 rqh1-hd* 二重変異株では長い G2 期の中にテロメアで組換え中間体が蓄積し、それが微小管感受性を増大させることがわかったが、それをがんの治療に応用すると、テロメアが組換えで維持されたがん細胞において、Rqh1 相同タンパク質を阻害することで組換え中間体を蓄積しやすくし、さらに G2 期を遅延させることで微小管阻害剤（抗がん剤）の感受性を高めることが期待できる。また、環状染色体の維持に CPC 複合体が必要であるという発見をがん治療に応用すると、CPC 複合体の阻害剤は環状染色体を持つがん細胞を特異的に死滅させることが期待できる。このように酵母の遺伝子改変によってがん細胞と似たような性質を持たせ、その脆弱性について詳細に解析する研究手法は、今後、がん治療法の開発に貢献するだけでなく、染色体維持機構に関する更なる知見が得られることが期待できる。さらにそれらの研究はヒトの健康や長寿に貢献することが期待できる。

以上より、本論文の著者は、博士（学術）の学位を受けるに十分な資格を有するものと判断する。