

## 卒業論文要旨

出芽酵母 *CUP1* 領域のコピー数変化のメカニズム

1220233 鳥山 竜暉

Molecular mechanism of copy number fluctuation of *CUP1* region in *S. cerevisiae*

Tatsuki Toriyama

出芽酵母 *CUP1* 遺伝子は、 $\text{Cu}^+$ と結合し無毒化するメタロチオネインと呼ばれる小さなタンパクをコードし、その発現には外界の  $\text{Cu}^{2+}$ 濃度に応じた転写制御に加え、タンデムリピートとして存在する *CUP1* を含む長さ 2 kb の領域 (*CUP1* 領域) を単位とする遺伝子のコピー数変化も関与する。このコピー数変動というゲノム改変の分子メカニズムを明らかにすることを目指し、研究を行なった。コピー数増加のメカニズムとして、本領域がタンデムリピートとして存在することから、その内部で DNA 2 本鎖切断 (dsb) が起き、続く修復過程で相同組換え (HR) がリピート間でずれて起きる可能性を考え、検証を進めた。種々の変異体を作製し解析を行った結果、HR 欠損細胞ではコピー数増加が顕著に抑制されること、RNaseH 欠損細胞では逆にコピー数が顕著に増加することが分かった。RNaseH は、転写と複製フォークの衝突が原因で生じる dsb を抑制してゲノムの安定維持に寄与していることが近年の研究で示されている。以上の結果より、*CUP1* の転写誘導で生じた dsb が HR で修復される際にズレることがコピー数変動させるというメカニズムが示唆された。このことは、酵母がゲノム安定維持の脅威となるような現象を逆手にとって自身のゲノムを改変し、環境に適応する能力を高めていることを示している。