

科学研究費補助金（特別推進研究）公表用資料
〔研究進捗評価用〕

平成20年度採択分

平成23年5月20日現在

研究課題名（和文） **コンデンシンによる染色体構築の分子メカニズム**
研究課題名（英文） **Molecular mechanisms of chromosome assembly mediated by condensins**
研究代表者
平野 達也 (HIRANO TATSUYA)
独立行政法人理化学研究所・基幹研究所・主任研究員



研究の概要：多くの真核細胞には、2種のコンデンシン複合体（コンデンシン I と II）が存在し、染色体の構築と分離の過程において中心的な役割を果たしている。本研究課題では、コンデンシンおよびコヒーシン（コンデンシンに類似した、姉妹染色分体の接着に関与する複合体）に焦点をあて、染色体構築の分子基盤についての総合的な理解を目指す。

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・細胞生物学

キーワード：染色体、コンデンシン、コヒーシン、体細胞分裂、減数分裂

1. 研究開始当初の背景

多くの真核細胞において、2種のコンデンシン複合体（コンデンシン I と II）が染色体の構築に関わっていることが示唆されていたが、その分子メカニズムと細胞周期制御についての知見は乏しかった。

2. 研究の目的

- (1) 2つのコンデンシンの動態と制御を理解する。
- (2) 染色体の構築と分離におけるコンデンシンとコヒーシンの役割を究明する。
- (3) コンデンシンの分子メカニズムを解明する。

3. 研究の方法

幅広いアプローチ（細胞生物学・生化学・構造生物学・分子遺伝学）と多彩な実験系（培養細胞・カエル卵抽出液・マウス生殖細胞・バクテリア）を駆使して、コンデンシンとコヒーシンの動態と制御を解析するとともに、生化学的・構造生物学的手法を用いてこれらの複合体の分子メカニズムを解明する。

4. これまでの成果

(1) コンデンシン複合体の動態と制御

培養細胞とカエル卵抽出液を用いて、コンデンシン II の間期核内機能について理解を深めるとともに、小頭症原因タンパク質 Mcp1 による制御機構についての知見を得た。マウス卵母細胞における2つのコンデンシンの動態を観察し、体細胞分裂と減数分裂における共通点と相違点を明らかにした。間期におけるコンデンシン I の局在が細胞種間で大きく異なることを見だし、それを制御する因子の一つを同定することに成功した。

(2) 染色体の構築と分離におけるコンデンシンとコヒーシンの役割

カエル卵抽出液を用いた解析により、2つの制御タンパク質（Wap1 と Pds5）がコヒーシンと直接相互作用することにより、その分離に必須の役割を果たしていることを証明した。また、2つのコンデンシンとコヒーシンの精妙なバランスが中期染色体の形態を決定していることを示した。さらに、マウスの減数分裂期特異的に発現する新規コヒーシンサブユニット Rad21L を発見するとともに、それが相同染色体の対合に重要な役割を果

たしていることを示唆する証拠を得た。

(3) コンデンシンの分子メカニズム

組換えサブユニットから哺乳類コンデンシンのホロコンプレックスを再構成して精製することに成功した。枯草菌のコンデンシン様複合体をモデル系として、いくつかのサブコンプレックスについての結晶構造を解明した。

5. 今後の計画

(1) コンデンシン II が複製直後の姉妹染色分体の再構築に関わっていることを証明するため、特定の染色体の全長にわたって組織的な Fluorescent in situ hybridization (FISH) 法を適用する。間期におけるコンデンシン I の細胞質局在を決定する因子の機能を追求し、その生理的意義を明らかにする。

(2) 磁気ビースを利用した操作性の高い基質をカエル卵抽出液に導入することにより、コンデンシンとコヒーシンの分子機能についての理解を深める。

(3) 再構成したコンデンシン複合体とその変異体の生化学解析を進め、染色体構築の分子基盤を探る。枯草菌をモデル系とした構造生物学的アプローチをさらに進展させ、真核生物のコンデンシン複合体の構造解析につなげる。

(4) コンデンシンサブユニットの条件的ノックアウトマウス 3 系統の作製（現在進行中）を完成させ、コンデンシン複合体の生体内機能（特に減数分裂における役割）の理解を目指す。

6. 研究成果

[代表的な発表論文]

1. Lee, J., and T. Hirano. RAD21L, a novel cohesin subunit implicated in linking homologous chromosomes in mammalian meiosis. *J. Cell Biol.* 192:263-276 (2011).
2. Hirano, T. How to separate entangled sisters: interplay between condensin and decatenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 107:18749-18750 (2010).
3. Shintomi, K. and T. Hirano. Sister chromatid resolution: a cohesin

releasing network and beyond.

Chromosoma. 119:459-467 (2010).

4. Takemoto, A., K. Maeshima, T. Ikehara, K. Yamaguchi, A. Murayama, S. Imamura, N. Imamoto, S. Yokoyama, T. Hirano, Y. Watanabe, F. Hanaoka, J. Yanagisawa, and K. Kimura. The chromosomal association of condensin II is regulated by a non-catalytic action of PP2A. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 16:1302-1308 (2009).
5. Shintomi, K. and T. Hirano. Releasing cohesin from chromosome arms in early mitosis: opposing actions of Wapl-Pds5 and Sgo1. *Genes Dev.* 23:2224-2236 (2009).

[代表的な学会発表]

1. Hirano, T. The 33rd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan/The 83rd Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society (BMB2010) (Workshop organizer), Kobe, Japan, December 10, 2010.
2. Hirano, T. The 7th 3R Symposium, Toyama, October 28, 2010.
3. Hirano, T. The 60th Annual Meeting of the Society of Chromosome Research (Plenary Lecture), Matsue, Japan, November 13, 2009.
4. Hirano, T. Switzerland-Japan joint meeting on "The Molecular Mechanisms Regulating Chromosome Dynamics and Genome Stability", Switzerland, May 15, 2009.
5. Hirano, T. LRI Symposium on Chromosome Biology, London, UK, May 29, 2008.

研究室 HP

<http://www.riken.jp/chromdyna/index.htm>
1