

【特別推進研究】

生物系



研究課題名 保存された染色体分配の制御機構

東京大学・分子細胞生物学研究所・教授 **わたなべ よしのり**
渡邊 嘉典

研究分野：生物学

キーワード：遺伝学、ゲノム

【研究の背景・目的】

染色体は、生命現象を支配するゲノム情報を担う生体物質である。増殖分裂する細胞では、ゲノム情報を担う染色体は、複製とそれに続く均等分裂によって正確に娘細胞へ受け継がれていく。この過程に間違いが起きやすくなるのが、細胞のがん化の引き金になると考えられている。一方、生殖細胞では、減数分裂という特殊な染色体分配によって、最終的に一組の染色体の組み合わせをもつ半数体の配偶子(卵および精子)が形成される。ヒトの先天性疾患であるダウン症候群および早期流産の多くが、この減数分裂の染色体分配異常に起因する。染色体分配の制御機構を分子レベルで理解することは、基礎生物学および医学いずれの見地からもきわめて重要な意義をもつ。

我々は、分裂酵母を用いた研究から、セントロメア中央領域が接着されることにより動原体が同じ方向を向くという「動原体接着による一方向性モデル」を証明することに成功した。本研究では、酵母における動原体制御の分子機構をさらに詳細に明らかにするとともに、マウスの新規動原体因子の解析を進めることにより、分裂酵母で明らかになったコンセプトについてその保存性を検証する。最近の我々の研究から、動原体とスピンドルの間違った結合を修正するオーロラキナーゼのセントロメア局在が、シュゴシンによって担われていることが明らかになり、インナーセントロメア・シュゴシン (ICS) ネットワークの発見に至った(図1)。本研究では、染色体分配の「守護神」ともいえる真核生物に広く保存されたセントロメアタンパク質シュゴシンの制御機構の詳細を明らかにするとともに、シュゴシンの機能不全ががん細胞に広く見られる染色体不安定性の原因になっている可能性についても検証する。これらの解析により、ヒトのがん細胞の産生過程に頻繁に見られる染色体不安定性のメカニズムの中核を明らかにすることを目指す。

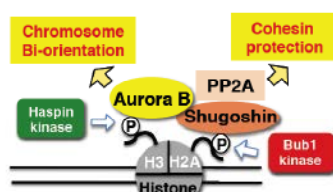
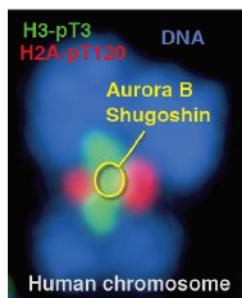


図1 ICSネットワーク
2つのヒストンのリン酸化の交界部分に
インナーセントロメアが形成される

【研究の方法】

分裂酵母の動原体の一方向性を決定づける動原体因子の分子機能を、分子遺伝学的手法を駆使して解明する。さらに、マウスの生殖細胞で特異的に発現する新規動原体因子について、ノックアウトマウスの作成等によりその分子機能を明らかにする。その際、分裂酵母で明らかにしてきた分子機構が、高等動物でどこまで保存されているかが一つの焦点となる。

酵母および動物細胞を使って、動原体の構造の可塑性が染色体の方向性の制御に与える影響について調べる。さらに、正常細胞とがん細胞で ICS ネットワークの構成因子の局在を比べることにより、がん細胞固有の異常を探る。さらに、がん細胞で異常が見られた因子については、その因果関係について分子機構を調べる。

【期待される成果と意義】

哺乳動物の減数分裂における動原体の一方向性制御および接着の維持機構について、分子レベルの解明が進み、染色体異数性の原因が明らかになることが期待される。また、体細胞分裂におけるシュゴシンに依存した動原体の二方向性の保証のメカニズムが、ヒト細胞において明らかになることが期待される。さらに、がん細胞発生のメカニズムに関わる染色体分配不全について、ICS ネットワークの関与、およびその分子機構が明らかになることが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- 1) Sakuno, T., Tada, K., and Watanabe, Y. Kinetochore geometry defined by cohesion within the centromere. *Nature* 458, 852-858 (2009).
- 2) Yamagishi, Y., Honda, T., Tanno Y., and Watanabe, Y. Two histone marks establish the inner centromere and chromosome bi-orientation. *Science* 330, 239-243 (2010).

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度 - 29 年度
416,400 千円

【ホームページ等】

<http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/watanabe-lab/>
ywatanab@iam.u-tokyo.ac.jp