

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17年度採択分

平成20年 3月31日現在

研究課題名（和文）染色体の均等分裂と還元分裂の違いを作る分子機構

研究課題名（英文）Mechanisms that lead to the difference in equational and reductional chromosome segregation

研究代表者

渡邊 嘉典（WATANABE YOSHINORI）

東京大学・分子細胞生物学研究所・教授



研究の概要：我々ヒトを含む真核生物の進化・多様性の起源は減数分裂およびゲノムの融合を中核とする有性生殖機構にあることは広く認知されている。ゲノム分配の原型である「均等分裂」と有性生殖の根元である「還元分裂」は、ともに真核生物を規定する大変重要なゲノムの継承様式である。本研究では、この二つの分裂様式の違いを作り出す分子機構の解明を目指す。

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：基礎生物学・遺伝・ゲノム動態

キーワード：染色体分配、動原体、コヒーシン、シュゴシン

1. 研究開始当初の背景

均等分裂と還元分裂の違いを作り出す分子機構の解析は最近までほとんど手つかずであった。近年の我々の分裂酵母を用いた研究により、染色体の接着を司る染色体接着因子コヒーシンおよびその保護因子シュゴシンにその違いを作り出す要因があることが示唆された

(図1)。しかし同時に、コヒーシンとシュゴシンだけでは均等分裂と還元分裂の違いを作り出すのに十分ではなく、これらの因子以外の未知の因子が作用していることも示唆された。

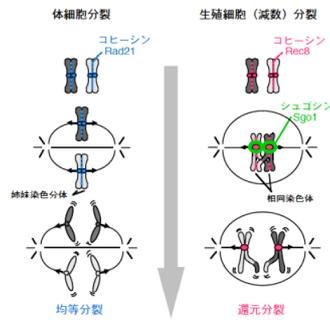


図1 二分化した染色体分配

2. 研究の目的

本研究では、分子遺伝学的手法が可能な分裂酵母を用いて、二つのゲノム伝達様式の違いを作り出す因子を検索する。さらに動物細胞の解析も行うことにより真核生物に広く保存された二つのゲノム伝達様式の制御基盤を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

酵母を用いた分子遺伝学的手法により、還元分裂特異的に作用する未知の因子を地

道に同定し、それらの分子機能をコヒーシンおよびシュゴシンとの関連において解析していくことが最も確実な手法であると考えられる。さらに酵母で得られた結果と比較しながら動物細胞の解析も平行して進め、より一般的な概念の構築を目指す。

4. これまでの成果

以前の解析で、動原体の一方向性の確立にはコヒーシン Rec8 に加え別の減数分裂特異的な因子も同時に働く必要があることが示唆された。この新たな因子を探索する目的で、独自の遺伝学的スクリーニング系を構築し実施した。その結果、新規動原体因子 Moa1 (monopolar attachment) を単離することに成功した。Moa1 は還元分裂が起きる減数第一分裂で特異的に発現してセントロメアに局在し、均等分裂が起きる減数第二分裂ではもはやセントロメアへの局在は見られない。さらに、Moa1 はセントロメアの中央領域に特異的に局在し、Rec8 と直接相互作用することも分かった。これらの結果は、Moa1 が Rec8 と協調して、セントロメア中央領域の動原体の接着を促進することにより一方向性の確立を促進していることを示唆する (図2)。

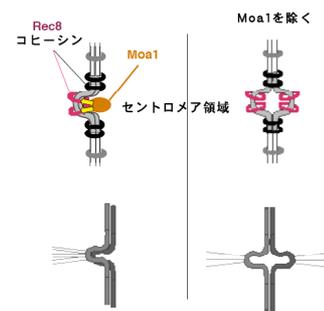


図2

〔4. これまでの成果 (続き)〕

一方、還元分裂の動原体のもう一つの特徴として、セントロメアの接着が守られる点が上げられる。シュゴシンは、もともと減数分裂のときにセントロメアの接着因子コヒーシンの守る因子として、我々が酵母を用いて発見したもので、配列上、広く真核生物一般に保存されたタンパク質と考えられる。ヒト培養細胞を用いてシュゴシン・ホモログの機能解析を行ったところ、当初の予想に反して

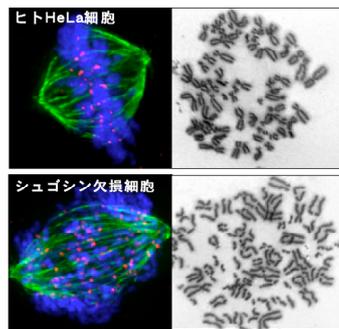


図3

シュゴシンが体細胞分裂過程でもセントロメアの接着を守る機能を果たしていることが分かった。酵母と異なり、動物細胞では染色体の凝集が高度に起きるため、それに伴うコヒーシンの解離 (Prophase pathway) をセントロメアで守られる必要があったのである (図3)。一方、マウスの卵培養系を用いて、RNAi によりシュゴシンの発現を抑制したところ、マウスのシュゴシン Sgo2 が還元分裂でのセントロメアの接着の保護に必須の機能をもつことが判明し、還元分裂におけるシュゴシンの機能が普遍的に保存されていることが明確になった。

また、シュゴシンがセントロメアでコヒーシンを保護する分子機構についても、大きな進展があった。シュゴシンが脱リン酸化酵素 PP2A を動原体へ呼び込む、コヒーシンのリン酸をはずすことにより染色体から解離するのを阻止していることを明らかにした (図4)。この PP2A による染色体の接着を守る機構は、ヒトの培養細胞のみならず酵母およびマウスの減数分裂においても保存されていることも合わせて示し、真核生物がもつ染色体接着保護の本質的な分子機構であることを示した。

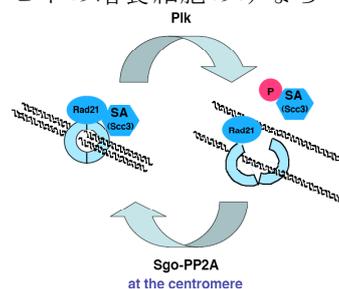


図4

さらに、分裂酵母のシュゴシンのパラログ Sgo2 の解析から、シュゴシンがオーロラキナーゼのセントロメア局在に重要な役割を持つことを明らかにし、動原体のスピンデル微小管への結合様式を制御するという新たなシュゴシンの機能を見出すことができた。

5. 今後の計画

シュゴシンは、生殖細胞で染色体の腕部ではなくセントロメア特異的にコヒーシンの守る因子であることが明らかになってきた。今後は、酵母と動物細胞に共通に存在する、シュゴシンのセントロメア局在機構について明らかにしたい。

現在酵母で進めている研究から、動原体の一方向性を決定する過程で、Moa1 に依存して Plo1 キナーゼがセントロメアに局在化することが分かってきた。セントロメアに局在した Plo1 キナーゼが、どのような標的因子をリン酸化することが動原体の一方向性の確立につながるのかを解明することが次の課題である。とくに、セントロメア中央領域の接着が最終的な標的と考えられるので、その点に主眼をおいて標的を検索する。さらにマウスの減数分裂特異的な動原体因子の検索および機能解析を進めることにより、動物細胞における動原体の一方向性決定機構の解明を目指す。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

- (1) Lee, J., Kitajima, T.S., Tanno, Y., Yoshida, K., Morita, T., Miyano, T., Miyake, M., and **Watanabe, Y.** Unified mode of centromeric protection by shugoshin in mammalian oocytes and somatic cells. *Nature Cell Biol.* 10, 42-52 (2008)
 - (2) Hauf, S., Biswas A., Langegger, M., Kawashima, S.A., Tsukahara, T., and **Watanabe, Y.** Aurora controls sister kinetochore mono-orientation and homolog bi-orientation in meiosis-I. *EMBO J.* 26, 4475-4486 (2007)
 - (3) Kawashima, S.A., Tsukahara, T., Langegger, M., Hauf, S., Kitajima, T.S. and **Watanabe, Y.** Shugoshin enables tension-generating attachment of kinetochores by loading Aurora to centromeres. *Genes Dev.* 21, 420-435 (2007)
 - (4) Kitajima, T. S., Sakuno, T., Ishiguro, K., Iemura, S., Natsume, T., Kawashima, S. A., and **Watanabe, Y.** Shugoshin collaborates with protein phosphatase 2A to protect cohesin. *Nature* 441, 46-52 (2006)
 - (5) **Watanabe, Y.** A one-sided view of kinetochore attachment in meiosis. *Cell* 126, 8-10 (2006)
 - (6) Harigaya, Y., Tanaka, H., Yamanaka, S., Tanaka, K., **Watanabe, Y.**, Tsutsumi, C., Chikashige, Y., Hiraoka, Y., Yamashita, A. and Yamamoto, M. Selective elimination of messenger RNA prevents an incidence of untimely meiosis. *Nature* 442, 45-50 (2006)
 - (7) **Watanabe, Y.** Shugoshin: guardian spirit at the centromere. *Curr. Opin. Cell Biol.* 17, 590-595 (2005)
 - (8) Yokobayashi, S. and **Watanabe, Y.** The kinetochore protein Moa1 enables cohesion-mediated monopolar attachment at meiosis I. *Cell* 123, 803-817 (2005)
 - (9) Kitajima, T. S., Hauf, S., Ohsugi, M., Yamamoto, T., and **Watanabe, Y.** Human Bub1 defines the persistent cohesion site along the mitotic chromosome by affecting shugoshin localization. *Curr. Biol.* 15, 353-359 (2005)
 - (10) **Watanabe, Y.** Sister chromatid cohesion along arms and at centromeres. *Trends Genet.* 27, 405-412 (2005)
 - (11) **Watanabe, Y.** The importance of being Smc5/6. *Nature Cell Biol.* 7, 329-331 (2005)
- 日本学術振興会賞、日本学士院学術奨励賞 (2006)
木原記念財団学術賞 (2008)

ホームページ

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