

【特別推進研究】 生物系



研究課題名 ゲノム伝達の中核にある染色体動原体の方向性を決める分子機構

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】

体細胞分裂過程では、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（図1）。この過程に間違いが起きると、細胞はアポトーシスにより死滅するか、あるいは癌化して個体の生命を脅かすことになる。一方、次の世代を生み出す生殖細胞では、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（図1）。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、基礎生物学および基礎医学いずれの見地からもきわめて重要な意義をもつ。

我々の分裂酵母の研究から、減数分裂のときに動原体の一方方向性を決定する過程で、動原体タンパク質 Moa1 やコヒーシン Rec8 などの働きによりセントロメア中央領域の染色体接着が確立されることが重要であることが示唆された（図1）。本研究で、その具体的な分子機構を解明する。また、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。さらに、セントロメアの接着の保護に必要なタンパク質シュゴシン Sgo1 の制御機構および新たな分子機能を解明し、動原体が正しく二方向を確立する分子機構の根本原理の解明を目指す。

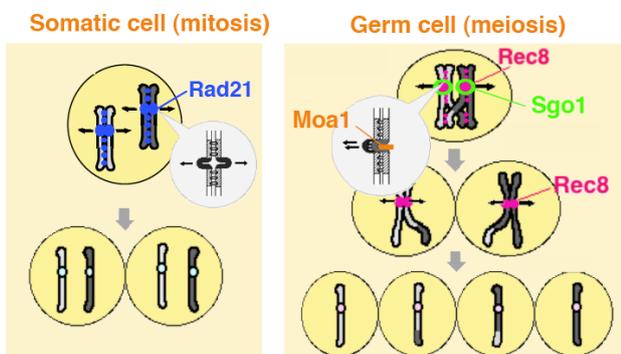


図1 体細胞分裂と減数分裂の染色体分配の違いとそこに関わる制御因子

【研究の方法】

分裂酵母の動原体の一方方向性を決定づけるタンパク質 Moa1 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、マウスの生殖細胞から、減数分裂特異的な動原体因子を検索・単離し、ノックアウトマウス作製などによりそれらの因子の分子機能を明らかにする。その際、分裂酵母で明らかになってきた分子機構が、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。

オーロラキナーゼは動原体とスピンドル微小管の結合の制御の中核を担っている。分裂酵母では、オーロラキナーゼのセントロメア局在がシュゴシンに依存しているため、そこに関わる分子機構を解明し、動物細胞でもこの制御の普遍性を検証する。さらに、分子遺伝学的手法が駆使できる分裂酵母および細胞生物学的手法に長けた動物細胞を用いて、シュゴシンのセントロメア局在化機構を分子レベルで明らかにする。

【期待される成果と意義】

動原体の一方方向性の制御および、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を解明するという二つの柱となる研究を推し進め、さらに動物における対応する解析を並行して推進することにより、真核生物一般に保存された動原体の方向性制御の根本原理が解明され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】

- Yamagishi, Y., Sakuno T., Shimura, M. and Watanabe, Y. Heterochromatin links to centromeric protection by recruiting shugoshin *Nature* 455, 251-255 (2008).
- Yokobayashi, S. and Watanabe, Y. The kinetochore protein Moa1 enables cohesion-mediated monopolar attachment at meiosis I. *Cell* 123, 803-817 (2005).

【研究期間と研究経費】

平成21年度－25年度

362,400千円

ホームページ等

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