

セントロメア構造形成の分子基盤

研究者所属・職名：大学院生命機能研究科・教授

ふりがな ふかがわ たつお

氏名： 深川 竜郎

主な採択課題：

- [基盤研究\(S\)「染色体分配に必須なセントロメアの形成機構の解明」\(2017-2021\)](#)
- [新学術領域研究\(研究領域提案型\)「セントロメアを中心とした染色体構築原理」\(2015-2019\)](#)
- [基盤研究\(S\)「染色体分配を制御するセントロメアの分子基盤の解明」\(2013-2017\)](#)

分野：分子生物学、ゲノム生物学

キーワード：染色体、ゲノム安定性、細胞分裂、ゲノム動態、細胞周期

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

生物が生命を維持するためには、ゲノム情報を包括する構造体である染色体が安定に保持・増殖される必要がある。染色体の分配過程に異常が生じると、染色体構造や染色体数が変化して、細胞に対する悪影響が生じる。したがって、染色体の分配が正確に遂行されるために必要な分子機構を解明することは、遺伝学における本質的かつ重要な課題の一つである。そこで、染色体分配に必須なセントロメアの形成機構を研究し、染色体分配機構の理解に貢献する。

●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

セントロメアは、ゲノム上の長大な領域に形成され、その領域上に100種類程度のタンパク質が集合しキネトコア構造を構築する(図1)。このDNA/タンパク質の巨大複合体を理解するためには、分子生物学、ゲノム生物学を始め、生化学、構造生物学、細胞生物学など関連するあらゆる分野の技術が必要となる。それらの専門家などとの共同研究を通じた分野横断的なアプローチでセントロメアの形成機構の理解を目指している。

姉妹染色分体

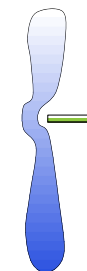


図1 染色体とセントロメア

セントロメア構造形成の分子基盤

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

複数の科研費のサポートを得て、セントロメア形成に関して多くの知見を得た。具体的には、1) セントロメアに局在する新規タンパク質を20種類程度発見した。2) 新規タンパク質のノックアウト細胞コレクションを作成して、タンパク質の機能や集合機構を明らかにした。3) 同定したタンパク質のうちCENP-TWSX複合体などについては、X線結晶構造解析から構造を決定した。4) ゲノム科学の手法を駆使して、ニワトリのセントロメアのDNA配列を明らかにした。5) 得られたゲノム配列をベースにセントロメアを取り除き、新しくセントロメアを生成する実験系を構築した。6) 反復配列のないセントロメアの特徴を活用して、セントロメアに特異的なヒストン修飾を複数個同定した。7) ゲノム工学的な手法を活用して、人工的なキネトコア構造を構築し、それが本来のキネトコアと変わらない機能を持つことを明らかにした。8) 人工キネトコアの解析からキネトコアの構築は、単純な一経路でなく複数の経路で構築される可能性を示した。9) その複数経路のキネトコア構築が人工的なキネトコアだけでなく、本来のキネトコアでも起きていることを明らかにした。以上の結果を合わせて、現在、図2で示すようなセントロメアの構築モデルを提唱している。

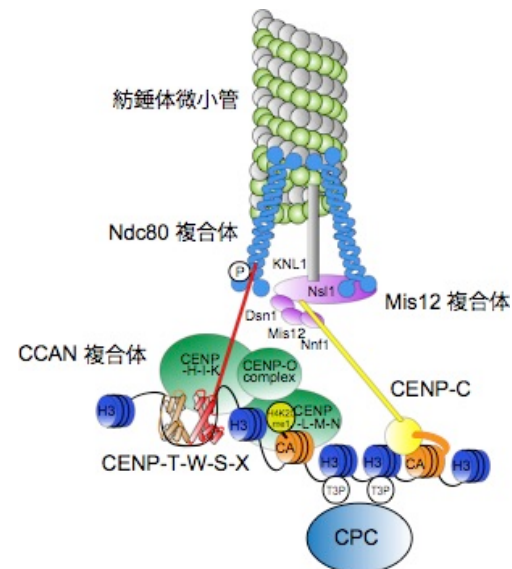


図2 セントロメアの構成模式図

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

今後も培養細胞などのモデル系を活用して、未同定なセントロメア構築の分子機構を明らかにする必要がある。また、その構築機構の理解には、構造的なアプローチが必須であり、CENP-TWSX (図3)に加えて、複数のタンパク質複合体の構造決定が期待される。また、これまでは、全生物で共通して保存された構造に注目していたが、今後は細胞や生物ごとの独自の構造を理解する必要がある。染色体構造の多様性は、病気や進化とも関連しており、セントロメア形成の多様化との関連を示すことは、今後の極めて重要な課題である。

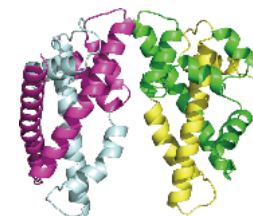


図3 CENP-TWSXの構造