



「染色体分配機構の基礎研究」

平成 17～20 年度 特別推進研究

「染色体の均等分裂と還元分裂の違いを作る分子機構」

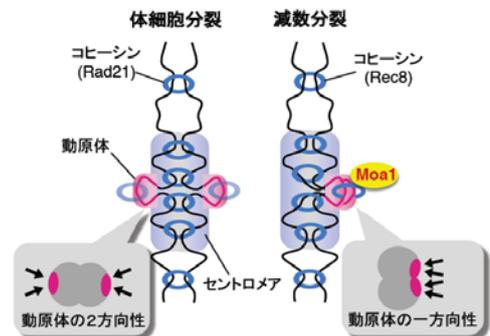
所属・氏名：東京大学・分子細胞生物学研究所・教授・渡邊 嘉典

1. 研究期間中の研究成果

・背景：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。還元分裂では、姉妹動原体の接着の保護に加え、姉妹動原体が一方からのスピンドル微小管によって捕らえられるような特殊な制御が働いている。その分子機構を明らかにすることを研究の目的とした。

・研究内容及び成果の概要：我々はそれまで、動原体の一方性の制御にはコヒーシン Rec8 が働いていることを示していた。本研究では新たな遺伝解析により、新規動原体因子 Moa1 (monopolar attachment) を単離し、Moa1 が Rec8 と協調して、セントロメア中央領域で、動原体の一方性の確立において重要な役割を果たしていることが示唆された（上図）(Cell 2005)。

一方、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コヒーシン Rec8 をセパレーズの切断から守る因子として酵母から単離されたものである。ヒトのシュゴシンも、体細胞分裂期および減数分裂期いずれにおいても染色体接着の保護に重要な役割を担っていることを明らかにした(Cur Biol 2005, Nature Cell Biol 2008)。また、シュゴシンの分子機構として、PP2A を動原体へ呼び込むことにより、染色体接着因子のリン酸をはずし染色体接着因子が染色体から解離するのを阻止していることを示した(Nature 2006)。また、シュゴシンのもう一つの重要な機能として、動原体とスピンドル微小管の間違った結合を不安定化して正しい結合を促す働きがある Aurora B 複合体を、セントロメアへと局在化させる働きがあることを見出した(下図)(Genes Dev. 21, 420-435, 2007)。



2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状：姉妹染色分体が同じ方向へ分配される減数第一分裂（還元分裂）において欠損をもつ変異株のセントロメア中央領域の接着を調べ、動原体の方向性との関連を調べた結果、我々が提唱してきた「セントロメア中央領域の接着が動原体の空間配置（ジオメトリ）さらにはその方向性を規定する」という革新的な仮説を、分裂酵母において決定的に証明することができた(Nature 458, 852-858, 2009)（上図）。また、シュゴシンの分子機能の解析から、動原体に局在する Bub1 キナーゼと、染色体ペアの接着部位に局在する Haspin キナーゼのヒストンのリン酸化が空間的に交わった部位に ICS（インナーセントロメア・シュゴシン）ネットワークが形成されることを明らかにした（下図）(Science 2010, Science 2010, Nature Cell Biol 2012)。

・波及効果：本研究は、染色体分配の分子機構の根本的な理解に迫る基礎研究であるが、これががん細胞の産生機構あるいはダウン症の原因を理解する上で、本質的に重要となってくることを予見しうる結果が出ている。

染色体の二方向性 染色体接着の保護

