

機関番号： 14401

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20370003

研究課題名(和文) 染色体運動、染色体構造形成を介した減数分裂期組換えの制御メカニズム

研究課題名(英文) Regulatory mechanisms of meiotic recombination through movements and morphogenesis of chromosomes

研究代表者

篠原 彰 (SHINOHARA AKIRA)

大阪大学・蛋白質研究所・教授

研究者番号： 00252578

研究成果の概要(和文): DNA 鎖の交換反応である相同組換えは、ゲノムの多様性を生み出すばかりでなく、減数分裂期には相同染色体の分配に重要な役割を果たす。減数分裂期組換えの起きる時期には、相同染色体が対合した特殊な染色体構造であるシナプトネマ複合体形成が起こる。一方、減数分裂前期には劇的な染色体運動が起き、それと共役しながら、核内で染色体の再配置が起きる。本研究は、減数分裂期特異的な染色体構造形成や染色体運動には核膜タンパク質 Mps3 のリン酸化が重要な役割を果たすことを明らかにした。核膜が染色体の機能を制御する点で新しい発展と言える。

研究成果の概要(英文): Homologous recombination plays a role in chromosome segregation during meiosis as well as production of genome diversity. Meiotic recombination is coupled with the formation of a unique chromosome structure referred as to the Synaptonemal complex. Not only the formation of the unique chromosome structures, but also meiosis shows chromosome motion and rearrangement of chromosomes inside a nucleus. In this study, we showed that the formation of synaptonemal complex and chromosome motion is regulated by phosphorylation of a nuclear envelope protein, Mps3. This suggests the novel role of nuclear envelop in respect of chromosome functions.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
2009年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2010年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：分子生物学

科研費の分科・細目：分子生物学

キーワード：減数分裂、組換え、染色体

## 1. 研究開始当初の背景

DNA の交換反応である組換えは、ゲノムの傷を修復するばかりでなく、ゲノムの再構築を促進する。ゲノムの変化には体細胞分裂期、あるいは、減数分裂期で起きる場合がある。体細胞分裂期の変化は癌の原因となるゲノ

ムの不安定化の一要因となる一方、減数分裂期の変化は、親が持っていなかった新しいゲノム変化を子孫に作り出し、新生遺伝的疾患の原因になると考えられている。しかし、その分子機構については不明な点も多い。

減数分裂期に起こるゲノムの変化は相同組

換えによって積極的に生じる。組換えは親の持つ遺伝情報を混ぜ合わせることで多様性を生み出すばかりでなく、減数第1分裂における相同染色体の分配に必須であることも知られている。減数分裂期の相同組換えは、体細胞分裂期の組換えと異なり、交叉型組換え体を生じること、姉妹染色体間より相同染色体間で起きること、その数と分布が染色体あたり制御を受けていると言った特徴がある。減数分裂期の組換えの欠損は、配偶子の異数性を生み出す、ヒトでは異数体による流産、そして、ダウン症に代表される異数体病の原因になる。

減数分裂期組換えの起きる時期には、組換えが誘発されることに加え、相同染色体が対合した特殊な染色体構造であるシナプトネマ複合体形成に代表される劇的な染色体の構造変化が起こることが知られている。この複合体が見出されて、約50年が経つがその機能やその形成のメカニズムについては不明な点が多い。この過程には蛋白質のコピキチン化、スモ化が重要な役割を果たすことも示唆されつつある。一方、減数分裂前期には劇的な染色体運動が起き、それと共役する形で核内で染色体の再配置(ブーケ形成)が起きることも知られている。この染色体運動や核内再配置の分子メカニズムやその役割についてはほとんど分かっていない。

## 2. 研究の目的

本研究は、減数分裂期の組換えのメカニズムを、染色体構造形成や染色体運動と核内の再配置との関係と言う視点で、解明することを目的とする。なかでも、シナプトネマ複合体の構造形成のメカニズムと制御、染色体運動、再配置に関与する分子マシナリーの同定と機能解析を中心に、詳細に解析する。

## 3. 研究の方法

1) 酵母の減数分裂期特異的に発現する遺伝子のデータベースから、上流配列に減数分裂期特異的な転写因子の結合配列を持つものを選び、その欠失株を作成し、減数分裂期の表現型を詳細に解析する。特に、組換えに関わる因子の局在や減数分裂期組換えを調べ、欠損があるものを選抜する。

(2) 体細胞分裂期の細胞周期に重要な役割を果たす因子の減数分裂期での機能を知るために、減数分裂期特異的に遺伝子の機能を明らかにする。

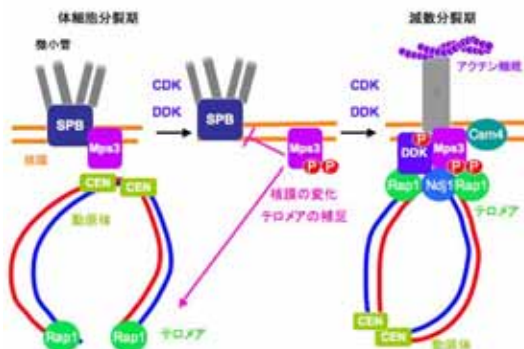
## 4. 研究成果

(1) 減数分裂期におけるサイクリン依存性キナーゼ(CDK)の役割を調べたところ、シナプトネマ複合体形成に関わることを示した。

(2) 減数分裂期におけるタンパク質分解酵素、ユビキチンリガーゼ複合体の機能を調べたところ、SCFに依存したタンパク質のコピキチン化がシナプトネマ複合体形成、特に染色体の軸構造形成に大切な役割を果たすことを見出した。

(3) ヒストン H3 K4, K79(ほ乳類では K76)のメチル化酵素、Set1, Dot1の機能を解析したところ、減数分裂期特異的な染色体構造であるシナプトネマ複合体に関わることを、特に染色体の軸構造形成に重要であることを明らかにした。シナプトネマ複合体にヒストンの修飾、あるいはこれらメチル基転移酵素による別のタンパク質の修飾が関与すると考えている。さらに、Dot1, Set1の上流で働くと考えられヒストン H2B の K4 のユビキチンに関わると考えられる Paf1 複合体も DNA 2 重鎖切断の形成やシナプトネマ複合体に関わることを明らかにできた。Paf1 複合体は転写の伸長にも関わり、転写と減数分裂期の染色体反応の共役と言う点で興味深い。

(4) 減数分裂期のテロメアを介した染色体の運動の分子機構を知るために、細胞周期の調節に関わる2つのキナーゼ、サイクリン依存性キナーゼ、Dbf4依存性キナーゼの影響を調べたところ、この2つのキナーゼがテロメアの動きに重要であることが分かった。特にテロメア運動に関わる核膜構成因子の1つ Mps3の局在に影響があることも分かった。2つの細胞周期キナーゼが Mps3 を直接リン酸化することも確認した。リン酸化が出来なくなる Mps3 の変異株では染色体運動に欠損を持つ。さらに、Mps3 のリン酸化がテロメア結合タンパク質や Dbf4 依存性キナーゼとの結合に大切であることを示した。これらの結果から、細胞周期特異的なリン酸化制御により核膜の動的状態を変え、染色体の動きを制御するという減数分裂期特異的な染色体の運動の新しいモデルを提唱した(下図)。



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

### [雑誌論文](計16件)

Zhu, Z., Mori, D., Oshiumi, H., Matsuzaki, K., Shinohara, M. and A. Shinohara. Cyclin-dependent kinase (CDK) promotes formation of the synaptonemal complex in yeast meiosis. *Genes-to-Cells*. 15, 1036-1050, (2010) 査読有り

Luo, J.P., Oh, S. D., Shinohara, M., Shinohara, A. and \*Hunter, N. Rad52 promotes post-invasion steps of meiotic double-strand-break-repair. *Mol. Cell*. 29, 517-552 (2008) 査読有り

Shinohara, M., Oh, S.D., Hunter, N. and \*Shinohara, A. Crossover assurance and crossover interference are distinctly regulated by the ZMM proteins during yeast meiosis. *Nature Genet.* 40, 299-309 (2008) 査読有り

Matsuzaki, K., Shinohara, A. and \*M. Shinohara. FHA domain of yeast Xrs2, a homologue of human Nbs1, promotes non-homologous end joining through the interaction with a Ligase IV partner protein, Lif1. *Genetics*. 179, 213-225 (2008) 査読有り

Conrad, M.N., Lee, C.-Y., Chao, G., Shinohara, M., Kosaka, H., Shinohara, A., Conchello, J.-A. and \*M. E. Dresser. Telomeres drive rapid movements regulated by chromosome status in meiotic prophase. *Cell*. 133, 1175-1187 (2008) 査読有り

Kosaka, H., Shinohara, M. and \*A. Shinohara. Csm4-dependent telomere movement on nuclear envelope promotes meiotic recombination. *PLoS Genetics*. 4, e1000196. (2008) 査読有り

### [学会発表](計49件)

A. Shinohara. The PCSS (Psy3-Csm2-Shu1-Shu2) complex, a new Rad51 mediator in homologous recombination. Keystone Symposia on DNA replication and recombination. Keystone, CO, USA. Feb 26-Mar. 4, 2011.

A. Shinohara. CDK (cyclin-dependent kinase)- and DDK (Dbf4-dependent kinase)-dependent regulation of chromosome movements in meiosis. GRC meeting on Meiosis New London, NH, USA. June 13-17, 2010

A. Shinohara. The PCSS (Psy3-Csm2-Shu1-Shu2) complex, a new Rad51 mediator in homologous

recombination. EMBO workshop on recombination and connection to sumo and ubiquitin module. Il Cicco, Italy, May 19-21, 2010.

A. Shinohara. Psy3-Csm2-Shu1-Shu2 complex is a new Rad51 mediator in homologous recombination. FASEB meeting on recombination and genome rearrangement, Snowmass, USA, August 2-7, 2009.

A. Shinohara. CDK (cyclin-dependent kinase)- and DDK (Dbf4-dependent kinase)-dependent regulation of chromosome movements in meiosis. Cantablanco meeting on Genome stability, Madrid, Spain, May 11-13 (2009)

A. Shinohara. Control of synaptonemal complex formation by SCF ubiquitin ligase complex. GRC meeting on Meiosis, New Hampshire USA. June 8-13 (2008)

### [学会発表](計22件)

Akira Shinohara,

Akira Shinohara, The PCSS (Psy3-Csm2-Shu1-Shu2) complex, a new Rad51 mediator in homologous recombination. Keystone Symposia on DNA Replication and Recombination, Feb 27-March 4, 2011, Keystone, USA

Akira Shinohara, CDK (cyclin-dependent kinase)- and DDK (Dbf4-dependent kinase)-dependent regulation of chromosome movements in meiosis. Gordon Research Conference on Meiosis, June 13-18, 2010, New London, USA

Akira Shinohara, The PCSS (Psy3-Csm2-Shu1-Shu2) complex, a new Rad51 mediator in homologous recombination. EMBO workshop on recombination mechanisms, May 17-21, 2010 Lucca, Italy

Akira Shinohara, CDK (cyclin-dependent kinase)- and DDK (Dbf4-dependent kinase)-dependent regulation of chromosome movements in meiosis. EMBO workshop on meiosis, September 19-23, 2009, L'Isle sur la Sorgue, France

Akira Shinohara, CDK (cyclin-dependent kinase)- and DDK (Dbf4-dependent kinase)-dependent regulation of chromosome movements in meiosis. Late Summer meeting on Chromosome Dynamics, September 9-11, 2009, IMP Vienna, Austria

Akira Shinohara, A new protein complex for assembly of Rad51. FASEB conference on genetic recombination & genome rearrangement, August 2-7, 2009, Snowmass USA

Akira Shinohara, Cdc53 promotes the formation of the synaptonemal complex during meiosis. Gordon Research Conference on Meiosis, June 13-18, 2009, New London, USA

Akira Shinohara. Regulation of Chromosome dynamics by cell cycle kinaases. EMBO workshop on recombination and connection to sumo and ubiquitin module. Il Cicco, Italy, May 19-21.2009.

Akira Shinohara. Regulation of Chromosome dynamics by cell cycle kinaases. Contoblanco workshop on Biology, Molecular Mechanisms of Genome stability, May11-13, 2008, Madrid, Spain

〔図書〕(計2件)

生物学辞典、山本正幸ら編、分担執筆、2011年

〔その他〕

(1) ホームページ等

<http://www.protein.osaka-u.ac.jp/genome/Shinohara-HP-index.html>

(2)報道関連情報

[遺伝子組み換えを制御-染色体異常防ぐ物質]、Yahoo ニュース、2008年2月25日  
「染色体交換援助に複合体」、朝日新聞、  
「染色体組換えたんぱく質」、読売新聞、  
2008年2月25日  
染色体同士で遺伝子入れ替え管理たんぱく質特定」日経新聞、2008年2月25日  
「染色体数異常防ぐ8遺伝子発見」毎日新聞、2008年2月25日

(3)アウトリーチ活動

高校・出張授業

篠原 彰、視覚と遺伝子、私立大阪女学院高等学校、平成23年3月11日  
篠原 彰、ヒトと遺伝子、大阪府立住吉高校、平成22年12月13日  
篠原 彰、ヒトと遺伝子、大阪府立高津高校、平成22年11月6日  
篠原 彰、遺伝子の話、私立大阪女学院高等学校、平成22年3月11日

6. 研究組織

(1)研究代表者

篠原 彰 (SHINOHARA AKIRA)  
大阪大学・蛋白質研究所・教授

研究者番号：00252578