

【基盤研究(S)】

生物系 (生物学)



研究課題名 染色体分配に必須なセントロメアの形成機構の解明

大阪大学・大学院生命機能研究科・教授

ふかがわ たつお
深川 竜郎

研究課題番号：17H06167 研究者番号：60321600

研究分野：遺伝・染色体動態

キーワード：染色体再編・維持、染色体構築・機能・分配、エピジェネティクス

【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（染色体不安定化）、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。

本研究では、代表者の深川らがこれまで推進してきたセントロメアに関する基礎研究をベースに、さらにそれを発展させて、セントロメアの分子基盤及びそれが形成される分子制御の解明を目指す。

【研究の方法】

I) 細胞周期に依存したセントロメア構成タンパク質ネットワークの理解

セントロメアを構成するタンパク質群は、安定でなく、細胞周期の進行に伴い動的に、タンパク質間の相互作用ネットワークが変化していることを、我々は、見出している。本研究では、どのようにそのネットワークが変化しているのか、その分子基盤を明らかにする。具体的には、セントロメアタンパク質のリン酸化に注目し、リン酸化を通じたネットワーク制御の実体を明らかにする。

また、図1に示すように、セントロメアのクロマチンタンパク質は、複数の経路で微小管結合タンパク質複合体であるNdc80複合体をリクルートする。

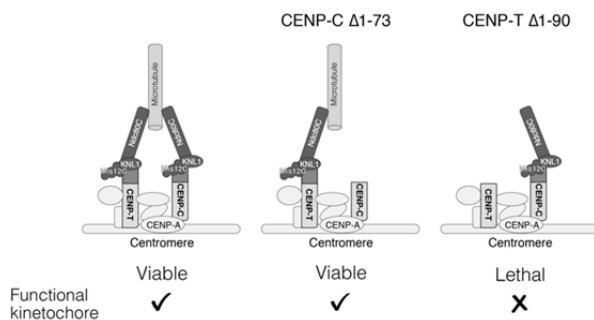


図1. 動原体構築のモデル。動原体は、CENP-TおよびCENP-Cのパスウェイで構築される（左）CENP-Tパスウェイのみが活用されるCENP-C Δ 1-73細胞では、動原体は、構築されるが（中）、CENP-Cパスウェイのみが活用されるCENP-T Δ 1-90細胞では、動原体は、構築されない（右）。この分子機構及び生物学的意義についても明らかに

する。

II) セントロメアが形成されるゲノム基盤の理解

深川らは、反復配列を含まないネオセントロメアを活用して、セントロメアに特異的なヒストン修飾を同定してきた。本研究では、セントロメアが形成されるために必要なゲノム基盤を理解するために、さらなるセントロメアに特異的なヒストン修飾や、それらがどのようにセントロメア形成に関与しているのかを明らかにする。

III) 電子顕微鏡を活用したセントロメアタンパク質複合体の構造基盤の理解

セントロメア複合体の動的基盤を理解するためには、*in vitro*で再構成したスナップショットの原子構造の情報は、きわめて重要である。本研究では、セントロメアの複合体構造について、クライオ電子顕微鏡を用いて解析する。

【期待される成果と意義】

本研究は、深川らのこれまでの実績をベースに立案した研究提案である。特に、細胞周期に依存したセントロメアタンパク質群のネットワークの変化に関しては、この重要性を認識している研究者が内外に少なく、学術的に意義のあるユニークな研究が展開できる。また、セントロメアのゲノム基盤の解析に関しても、深川らが確立したネオセントロメア確立の実験系を活用しており、独創的な研究を行える。いずれの計画も、独自の視点に基づいた独自の手法で遂行され、セントロメア研究の分野で世界をリードする研究が推進できると考えている。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Fukagawa T et al., The centromere: chromatin foundation for the kinetochore machinery. *Dev. Cell*, 30, 496-508 (2014).
- Nishino T et al., CENP-T-W-S-X forms a unique centromeric chromatin structure with a histone-like fold. *Cell*, 148, 487-501 (2012).

【研究期間と研究経費】

平成29年度－33年度 157,100千円

【ホームページ等】

http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/fukagawa/index_j.html
tfukagawa@fbs.osaka-u.ac.jp