

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 21 日現在

機関番号：82401
研究種目：特別推進研究
研究期間：2008～2012
課題番号：20002010
研究課題名（和文）コンデンシンによる染色体構築の分子メカニズム
研究課題名（英文）Molecular mechanisms of chromosome assembly mediated by condensins
研究代表者
平野 達也（HIRANO TATSUYA）
独立行政法人理化学研究所・平野染色体ダイナミクス研究室・主任研究員
研究者番号：50212171

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・細胞生物学

キーワード：コンデンシン、コヒーシン、SMC タンパク質、染色体凝縮、姉妹染色分体の接着と分離、有糸分裂、減数分裂

1. 研究計画の概要

多くの真核細胞には、2種のコンデンシン複合体（コンデンシン I と II）が存在し、染色体の構築と分離の過程において中心的な役割を果たしている。本研究課題では、コンデンシンおよびコヒーシン（姉妹染色分体の接着に関与する、コンデンシンに類似した複合体）に焦点をあて、染色体構築の分子基盤についての総合的な理解を目指す。多彩な材料・実験系を駆使してコンデンシンとコヒーシンの動態と制御を解析するとともに、生化学的・構造生物学的手法を用いてこれらの複合体の分子メカニズムを解明する。

2. 研究の進捗状況

(1) 体細胞分裂におけるコンデンシン I と II の動態を解析した結果、後者の染色体への結合は（分裂期に先立って）S 期の間から開始していることを見いだした。さらに、間期におけるコンデンシン I の動態は細胞種間で異なり、細胞分化の過程で変化するらしいことを示した。(2) アフリカツメガエル卵抽出液を用いて、2つのコンデンシン (I と II) とコヒーシンの存在比を精密に操作できる実験系を確立し、これら3つの複合体がどのように協調して染色体の形状を決定するかについて解析を進めた。また、2つのタンパク質 (Wap1 と Pds5) がコヒーシンと直接相互作用することによりコヒーシンのクロマチンからの解離と染色分体分割に必須の役割を果たすことを示した。(3) カエル卵抽出液を用いた解析から、小頭症の原因タ

ンパク質 Mcph1 がコンデンシン II の負の制御因子として働いていることを示す決定的な証拠を得た。さらにこのタンパク質の機能的進化についての興味深い知見を手にいれた。(4) 減数分裂期に特異的に発現する新規コヒーシンサブユニット RAD21L を発見し、このタンパク質が相同染色体の対合に重要な役割を果たしていることを示唆する証拠を得た。また、マウス卵母細胞における2つのコンデンシン複合体の動態を解析するとともに、抗体の顕微注入による機能阻害実験を行った。(5) 組換えサブユニットから出発して、機能的なコンデンシン I 複合体を再構成することに成功した。(6) 枯草菌由来のコンデンシン様複合体をモデル系として、いくつかのサブコンプレックスについて結晶構造を解いた。また、その構造で見られたサブユニット間相互作用の生理的意義を検証する目的で、分子遺伝学的解析に着手した。以上のように、多彩な実験材料と多角的なアプローチを駆使することにより、コンデンシンとコヒーシンの構造・機能・制御・協調作用について、膨大なデータと深い理解が得られつつある。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。

(理由) 本研究計画で提案されている複数のプロジェクトについて、大きな成果があがりつつある。この中には、RAD21L の発見など研究開始時には想定していなかった展開も含まれている。以下に記した代表的な研究成果

に加え、現在 3 報の論文を投稿中である。

4. 今後の研究の推進方策

(1) コンデンシン制御の全貌と普遍性を明らかにするために、引き続き、多彩な実験系（培養細胞、生殖細胞、受精卵、カエル卵抽出液等）を組み合わせた解析を進める。(2) コンデンシンの条件的ノックアウトマウスの作製（現在進行中）を完成させ、コンデンシン複合体の生体内機能（特に減数分裂における役割）の理解を目指す。(3) 再構成したコンデンシン複合体の生化学解析を進めることにより、染色体構築の分子メカニズムの本質に迫る。(4) 枯草菌のコンデンシン様複合体をモデル系とした構造生物学的アプローチをさらに深く展開する。

今後の研究計画について、特に大きく変更すべき点はない。ただし、一部のプロジェクト（例えば、ChIP-seq 法によるコンデンシン結合部位の網羅的解析）については、技術的な問題に直面しており、その解決に向けての努力が必要とされている。

5. 代表的な研究成果（研究代表者に下線）

〔雑誌論文〕（計 7 件）

1. Lee, J., and T. Hirano. RAD21L, a novel cohesin subunit implicated in linking homologous chromosomes in mammalian meiosis. *J. Cell Biol.* 192:263-276 (2011). 査読有
2. Hirano, T. How to separate entangled sisters: interplay between condensin and decatenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 107:18749-18750 (2010). 査読有
3. Shintomi, K. and T. Hirano. Sister chromatid resolution: a cohesin releasing network and beyond. *Chromosoma.* 119:459-467 (2010). 査読有
4. Takemoto, A., K. Maeshima, T. Ikehara, K. Yamaguchi, A. Murayama, S. Imamura, N. Imamoto, S. Yokoyama, T. Hirano, Y. Watanabe, F. Hanaoka, J. Yanagisawa, and K. Kimura. The chromosomal association of condensin II is regulated by a non-catalytic action of PP2A. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 16:1302-1308 (2009). 査読有
5. Shintomi, K. and T. Hirano. Releasing cohesin from chromosome arms in early mitosis: opposing actions of Wapl-Pds5 and Sgol. *Genes Dev.* 23:2224-2236 (2009). 査読有

〔学会発表〕（計 8 件）

1. Hirano, T. The 33rd Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan/The 83rd Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society (BMB2010) (Workshop organizer), Kobe, Japan, December 10, 2010.
2. Hirano, T. The 7th 3R Symposium, Toyama, October 28, 2010.
3. Hirano, T. The 60th Annual Meeting of the Society of Chromosome Research (Plenary Lecture), Matsue, Japan, November 13, 2009.
4. Hirano, T. Switzerland-Japan joint meeting on “The Molecular Mechanisms Regulating Chromosome Dynamics and Genome Stability”, Switzerland, May 15, 2009.
5. Hirano, T. LRI Symposium on Chromosome Biology, London, UK, May 29, 2008.

〔その他〕

研究室 HP

<http://www.riken.jp/chromdyna/index.htm>
1