

1. 研究課題名：染色体の均等分裂と還元分裂の違いを作る分子機構

2. 研究期間：平成17年度～平成21年度

3. 研究代表者：渡辺 嘉典（東京大学・分子細胞生物学研究所・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

我々ヒトを含む真核生物の進化・多様性の起源は減数分裂およびゲノムの融合を中核とする有性生殖機構にあることは広く認知されている。したがって、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。均等分裂では、複製された姉妹染色分体は、その動原体部分で反対方向からのスピンドル微小管により引っ張られるのに対し、減数分裂に見られる還元分裂では姉妹染色分体が同一極からのスピンドル微小管によって捕らえられる。このとき、父方と母方由来の相同染色体は対合することによって、反対方向へ引っ張られる。これにより、相同染色体が反対方向へ分配され、複製したゲノムである姉妹染色分体は同じ方向へ引っ張られていく。また、このとき姉妹染色分体の動原体部分の接着は維持され、その接着を利用して第二分裂で体細胞分裂と同様の均等分裂が起きる。複製したゲノムを反対方向へ分配する（均等分裂）か同じ方向へ運ぶ（還元分裂）かはある意味まったく正反対のことであるが、その違いを作り出している分子機構はほとんど分かっていない。本研究では、分子遺伝学的手法が可能な分裂酵母を用いて、この違いを作り出す因子を単離し解析する。さらに動物細胞の解析も行うことにより真核生物に広く保存された二つのゲノム伝達様式の制御基盤を明らかにすることを目的とする。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

還元分裂の本質的な制御機構である「姉妹動原体の一方向性確立機構」に特異的に関わる新規動原体タンパク質 Moa1 を遺伝学的解析により同定した。機能解析により Moa1 は染色体接着因子コヒーシンのよるセントロメア中央領域の接着機構を促進・補助することが示唆された。これにより、我々が提唱してきた「動原体接着モデル」が支持された (Cell, 2005)。また、還元分裂のもう一つの特徴である「セントロメア接着の保護」に関わるシュゴシンの作用機序の解析においても大きな進展が見られた。ヒトの HeLa 細胞を用いた研究および分裂酵母の減数分裂の研究から、シュゴシン (Sgo1) と PP2A の複合体がセントロメアにおけるコヒーシンの脱リン酸化を促進することによりコヒーシンが染色体から離脱するのを防いでいることを明らかにした。これにより、還元分裂で顕著に見られたコヒーシン保護の機構が本質的に体細胞分裂にその起源があること、またその機構は酵母からヒトにいたるまで広く保存されていることが示唆された (Nature, 2006)。さらに、分裂酵母のもう一つのシュゴシン (Sgo2) の解析から、シュゴシンはオーロラキナーゼをセントロメアに局在化させることにより、動原体とスピンドル微小管の正しい接着を制御する働きがあることが分かった。合わせて、動物細胞でもオーロラキナーゼとシュゴシンの機能的な相互作用が見出された (Genes Dev., 2007)。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

本研究は、減数分裂の分子機構の解明という重要な問題について、焦点を絞って世界をリードする優れた成果を上げており、研究は順調に進捗していると評価できる。特に、還元分裂の制御における姉妹動原体の一方向性確立に特異的に関与する新規動原体タンパク質 Moa1 を発見し、この因子の染色体接着における機能を解明したこと、セントロメア接着の保護に関与するシュゴシンが、プロテインホスファターゼ 2A と複合体を形成し、セントロメアにおける染色体接着因子コヒーシンの脱リン酸化を促進することにより、コヒーシンが染色体から脱離するのを防いでいることを解明したことなどの成果の意義は大きい。また、これらの成果が順調に国際的なトップジャーナルに論文発表されていることも大いに評価できる。世界的に競争の激しい研究分野であるが、今後も傑出した研究の展開が期待される。