

1. 研究領域名：染色体サイクルの制御ネットワーク

2. 研究期間：平成 17 年度～平成 21 年度

3. 領域代表者：正井 久雄（財団法人東京都医学研究機構・東京臨床医学総合研究所・参事研究員）

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

細胞の増殖や分化の過程は、細胞周期進行と密接に関連する。細胞周期は、染色体 DNA の複製と、細胞分裂とに大きくわけられ、この二つのイベントを規則正しく繰り返しつつ進行する。染色体は、この間に忠実に複製され、2つの娘細胞に正確に分離分配される。染色体は世代にわたって、安定に維持される必要がある一方で、組換え機能による DNA 情報の変化は、進化の基盤となるとともに、生殖過程における個体の多様性を生み出す。このような染色体の動態(染色体サイクル：複製 - 凝縮 - 分配 - 脱凝縮[体細胞]及び複製 - 組み換え - 分配[生殖細胞])を支える種々の反応は、相互に密接に関連しつつ進行、制御されていることが明らかとなってきた。本特定領域研究では、細胞の増殖分化の過程での細胞周期進行における染色体の安定維持、機能発現の制御機構の全体像を、複製、組換え、分配、修復、クロマチン制御などの連係・共役を中心に解明することである。この目的を達成するために、4つの項目にわけて研究をすすめる。それぞれの項目の目的は以下のとおりである。

研究項目 A01(染色体の複製)：染色体 DNA 複製の分子機構の解明

研究項目 A02(染色体の恒常性維持と変動)：複製フォークと共役した染色体恒常性維持、変動の分子機構の解明

研究項目 A03(染色体の分配)：染色体の分配機構の解明

研究項目 A04(染色体ネットワーク)：染色体機能および動態の共役的統合的制御機構の解析

項目別の研究の推進とともに、項目間の研究交流、協力を強く推進することにより、本特定領域研究の主要な目的である、染色体の多様な動態の連係、共役の機構の解明に挑む。これにより、染色体サイクル制御のシステムとしての全体像の解明につながるとともに、その異常によって生じるがんを始めとする多くの疾患の発生機序解明および新規の治療法開発への基盤を与える。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

本研究においては、染色体サイクルの制御機構の全体像を明らかにするために、複製、組換え、修復、チェックポイント、分配、増幅、クロマチン制御などの新規な連係的制御機構を明らかにすることが大きな目的である。

本領域のこれまでの特筆すべき成果は、染色体サイクルの連動的制御機構の解明のために、これまで別個に研究をしていた研究者が、本特定領域研究を介して情報を交換し、その結果数多くの共同研究が進行し、多くの新しい知見が蓄積したことである。その成果として、ヘテロクロマチン因子 HP1 による複製開始タイミングの制御、遺伝子増幅を引き起こす組換えは DNA 合成から M 期の制御と連動しておこること、Cdc7 キナーゼは、複製開始のみでなく、複製フォークの安定維持、接着、減数分裂期組換えなど多様な染色体動態を、連動的に制御する重要な染色体サイクル制御因子であること、などの発見が挙げられる。一方、それぞれの染色体動態機構の研究においても以下に記載するいくつかの画期的な成果があがっている。A01:ゲノムワイドな複製開始領域の局在の網羅的解析による複製タイミングドメインの同定、複製開始における Cdk によるリン酸化制御機構の解明、A02: ChIP on Chip を用いた複製フォーク関連因子のゲノム上での局在の網羅的解析、複製フォークに連動した遺伝子増幅機構の解明、新規組換えメディエータータンパク質による相同組換え機構の解明、A03:大腸菌染色体およびプラスミドの染色体分配における細胞骨格性タンパク質の役割の解明、リン酸化による染色体接着制御機構の解明、A04: 減数分裂期組換えと複製、クロマチン制御の連係についての新規なメカニズムの解明、ヘテロクロマチン構造形成を制御する新規因子の同定。

5. 審査部会における所見

A (現行のまま推進すればよい)

細胞の増殖、分化や生殖という生命現象の根幹を形成する細胞周期制御は、染色体 DNA の複製、凝集、組み替え、分配、クロマチン制御、細胞分裂などの複雑かつ多段階的なイベントが統合されて進行している。既存の研究戦略では個々の現象を別々のものとして扱う傾向にあったが、本研究領域はそれらを包括的に把握しようという意欲的な取り組みである。

当初の目的に沿った研究を推進しようという努力が伺え、中間評価の現段階で既に個々の研究成果があがってきていることは十分に評価する。特に、研究項目間の連携の結果、ヘテロクロマチン因子 HP1 による複製開始タイミングの制御や、Cdc7 キナーゼの複製フォークへの関与を明らかにしたことなどは、本研究領域を組織した成果として高く評価する。国際シンポジウムの開催を含めて、成果の公開にも積極的である。現行の勢いを緩めることなく、今後も研究を展開し、細胞周期、染色体サイクルの制御ネットワークを解明に迫ることを期待する。