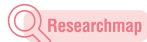




染色体異常の発生メカニズム

理学研究科 生物科学専攻／フォアフロント研究センター

准教授 中川 拓郎

 <https://researchmap.jp/read0068709>

研究の概要

セントロメアは染色体分配に重要な役割を果たす染色体領域である。しかし、DNA 反復配列が存在し、染色体異常が起きやすい染色体脆弱領域でもある。染色体異常は細胞死やがんなどの遺伝性疾患の要因となる。しかし、染色体異常がどのようにして起きるのかは明らかになっていない。そこで、われわれは分裂酵母を用いて染色体異常の発生に働く因子の同定を進めている。その結果、Rad52蛋白が単鎖DNA アニールリング反応を促進することでセントロメア反復配列を介した染色体異常を引き起こすことを明らかにした。また、DNA 結合性のリング状蛋白 PCNA のユビキチン修飾や Skb1/PRMT5 アルギニンメチル化酵素なども染色体異常の発生に働くことを明らかにした。

研究の背景と結果

酵母からヒトに至るまで、染色体の安定維持には Rad51 蛋白による相同組換えなどが重要であることが知られている。一方、染色体異常が起きる分子メカニズムはあまり多くはわかっていない。われわれは分裂酵母を用いて、染色体異常の発生頻度を定量し、形成した異常染色体の構造を決定することができる簡便な実験系を構築した。この系を用いて、Rad52 蛋白による単鎖 DNA アニールリング反応がセントロメア反復配列を介した染色体異常の発生に働くことを明らかにした。また、DNA 組換えにおいて染色体の乗換えを促進する DNA 切断酵素 Mus81 も染色体異常の発生に働くことを明らかにした。これらの結果

から、Rad52 がセントロメア反復配列の間で組換え中間体を形成し、その中間体を Mus81 が切断することで染色体の乗換えを伴った染色体異常が生じると考えられる。DNA 結合性のリング状蛋白 PCNA は DNA 複製因子や修復因子と相互作用する。われわれは、Rad8/HLTF ユビキチン化酵素による PCNA の 107 番リジン残基 K107 のユビキチン化が染色体異常の発生に働くことを明らかにした。また、新規変異株のスクリーニングにより、Skb1/PRMT5 や Srr1/SRRD が染色体異常の発生に働くことを明らかにした。興味深いことに、染色体異常に関わる因子群は分裂酵母だけでなくヒトを含め広く真核生物に存在する。このことから、染色体異常は細胞死や遺伝性疾患などの負の側面だけでなく、環境適応や進化などの正の側面もあると考えられる。今後、染色体異常に関わる因子群がどのように機能するのかを明らかにすることで、染色体異常を発生メカニズムの解明を目指す。

研究の意義と将来展望

セントロメア領域は、染色体の安定維持に重要な役割を果たすにも関わらず、その DNA 塩基配列は保存性が低く種間で大きく異なる（セントロメア・パラドックス）。本研究により、長年の謎であるセントロメア・パラドックスが生じる分子メカニズムの解明が大きく進んだ。そして、今後、更に本研究を発展させることで、染色体異常を原因とするがんなどの遺伝性疾患の診断や治療に必要な医薬品の開発が促進される。

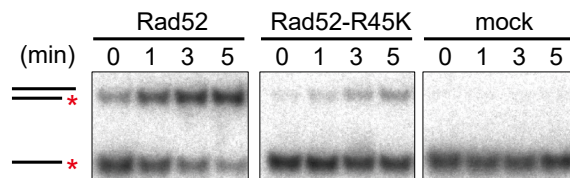


図1 Rad52蛋白を用いた単鎖DNA アニールリング反応

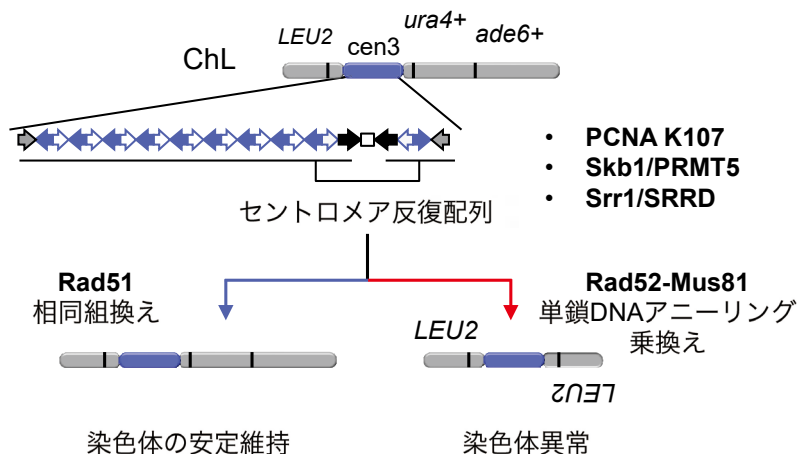


図2 セントロメア反復配列を介した染色体異常に関わる因子

特許

論文 Mongia, Piyusha; Nakagawa, Takuro et al. Fission yeast Srr1 and Skb1 promote isochromosome formation at the centromere. Communications Biology. 2023, 6(1), 551. doi: 10.1038/s42003-023-04925-9
Su, Jie; Nakagawa, Takuro et al. Fission yeast Rad8/HLTF facilitates Rad52-dependent chromosomal rearrangements through PCNA lysine 107 ubiquitination. PLoS Genetics. 2021, 17(7), e1009671. doi: 10.1371/journal.pgen.1009671
Onaka, Atsushi; Nakagawa, Takuro et al. DNA replication machinery prevents Rad52-dependent single-strand annealing that leads to gross chromosomal rearrangements at centromeres. Communications Biology. 2020, 3(1), 202. doi: 10.1038/s42003-020-0934-0

参考URL <https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/~takuro/science/>

キーワード 染色体異常、セントロメア、DNA 反復配列、がん、Rad52