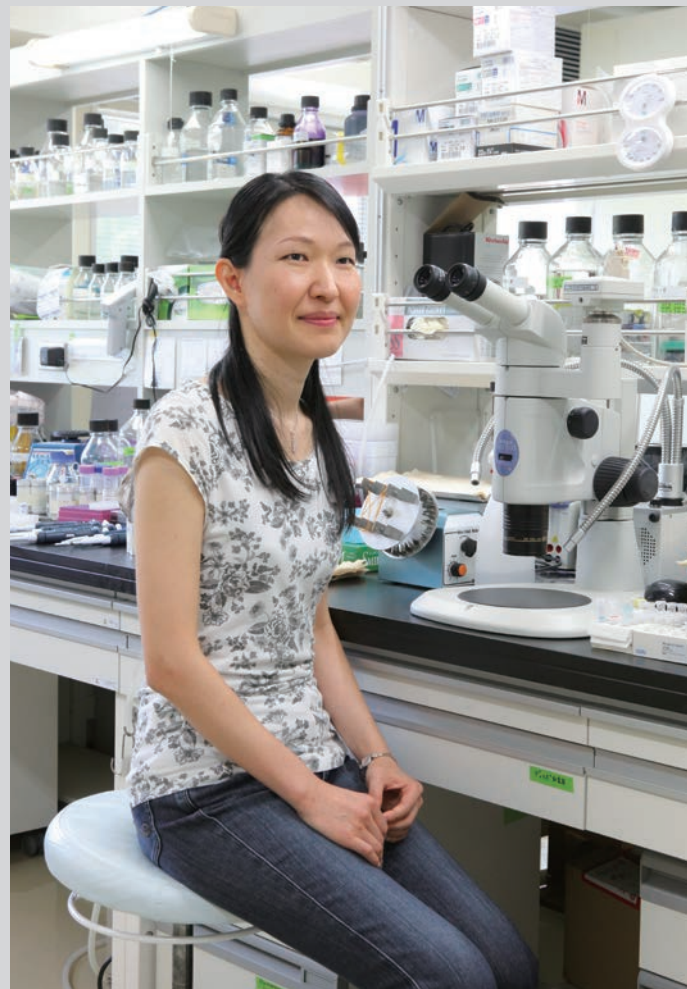


遺伝情報分配の仕組みを探るフロンティア

西山朋子 高等研究院特任講師



Tomoko Nishiyama

1979年生まれ。2002年東京工業大学生命理工学部卒業。2007年東京工業大学大学院生命理工学研究科修了。2008年ウィーン分子病理学研究所(IMP)ポスドク。2012年3月より現職。

染色体分配の本質を探る

生命の設計図を記録する遺伝情報は、我々が1つの受精卵として発生を開始する瞬間から、体をかたちづくるすべての細胞にその設計図が行きわたるよう、細胞分裂によって娘細胞に分配されていく。そしてその設計図はまた、生殖細胞において多様化の

プロセスを経たのち、新しい設計図として次世代の個体へと受け継がれていく。この設計図のいわば「運び屋」が、染色体である。細胞分裂期において染色体が紡錘体微小管*1にとらえられ、娘細胞に分配されていくさまは、染色体の凝縮と分配が初めて記載された19世紀末以来、100年以上にわたっ

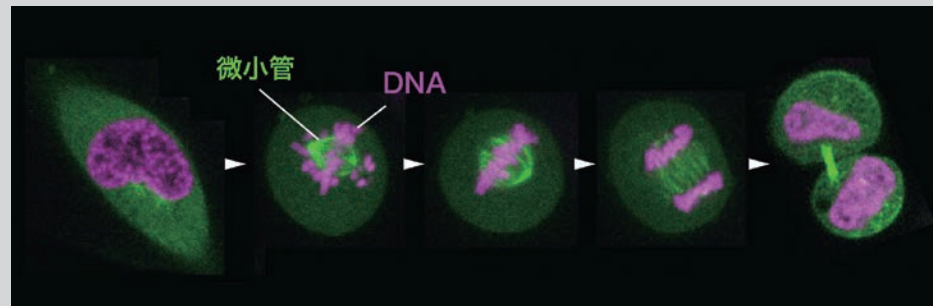


図1 細胞分裂期と染色体分配
ヒト細胞の分裂前期(左端)から細胞質分裂期(右端)に至るまでの染色体(DNA:マゼンタ)と微小管(緑)の様子。染色体は紡錘体微小管によって捕捉され、スピンドル赤道面上に整列し(中央)、娘細胞に均等に分配される。

て多くの研究者たちを魅了し続けてきた(図1)。私も学生時代に劇的な染色体分配の様子に衝撃をうけ、以降、染色体研究にのめり込むこととなった。染色体の分配は、1)紡錘体による染色体の牽引と2)牽引による張力を感知する保証機構*2に依存する。しかしそもそも、なぜ「分配」という作業が必要なのだろうか。無論、DNA複製の結果生じた姉妹染色分体*3同士が接着しているからにはほかならないが、実はここに染色体分配の本質がある。つまりゲノムのコピー同士の接着があるからこそ、両極に牽引する張力が生じ、この張力を感知する保証機構が作動・解消し、染色体が分配される。遺伝情報のコピーを等しく分配するためには、それらがまずは接着されなければならない。「分配のための接着」というパラドックスが実は遺伝情報分配の根底に存在する。

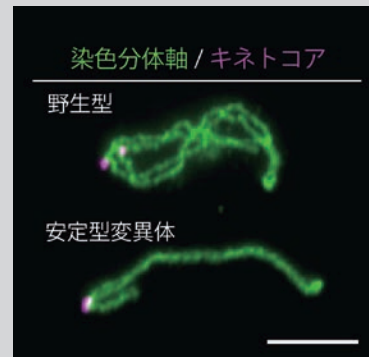


図2 ソロリン安定型変異体存在下における染色体の表現型

野生型ソロリンまたは安定型変異体ソロリンを添加したアフリカツメガエル卵抽出液中で形成させた分裂期染色体。染色体の軸を緑、キネトコア(動原体)をマゼンタで示す。野生型ソロリンは分裂期にリン酸化修飾をうけて染色体から解離するため、接着不安定化因子の働きにより姉妹染色分体間接着が解離し、姉妹染色分体の軸同士が離れて見える。一方、分裂期にリン酸化修飾を受けない安定型変異体ソロリンを添加すると、分裂期においても接着不安定化因子が不活性化されたままになり、姉妹染色分体間接着が解離せず、染色体軸が密に接着してしまう。このような染色体は染色体不分離の原因となる。

接着が確立する仕組み

姉妹染色分体間の接着を担う実働部隊は、コヒーシン複合体*4(以下、コヒーシン)とよばれるリング状のタンパク質複合体である。このリングがどのようなトポロジーで2本のDNAを接着しているかは未解決の問題であるが、私が接着研究をはじめた2008年当時、少なくともコヒーシン単独では接着に不十分であり、接着を確立する機構が存在すると考えられていた。私が着目したソロリンというタンパク質は、1)コヒーシンの結合因子であること、2)接着に必須であること、3)コヒーシンのDNAへの結合には必要ないことが知られていたため、接着確立因子の候補として白羽の矢が立った。

私たちは脊椎動物細胞を用いた解析から、ソロリンは接着に必須であるものの、接着を不安定化させる別の因子を欠損させた特殊

な条件下では必須でなくなるという興味深い結果を得た。つまりソロリンは接着不安定化因子の働きに拮抗することで接着を確立し、細胞はソロリンの染色体上での安定性を制御することで、染色体上に常駐する接着不安定化因子の活性を制御していたのである(図2)。このことは、接着の確立が不可逆的な一方向の反応ではなく、不安定化要素を内包したまま安定状態と不安定状態の間を遷移するダイナミックな現象であることを示しており、「接着確立」に対する新しい概念を提唱するものとなった(図3)。

接着の現場をとらえる

コヒーシンとその制御因子による接着制御機構が明らかになりつつある今、それでもなお、我々の前に立ちはだかるブラックボックスがある。それは「接着の現場」である。

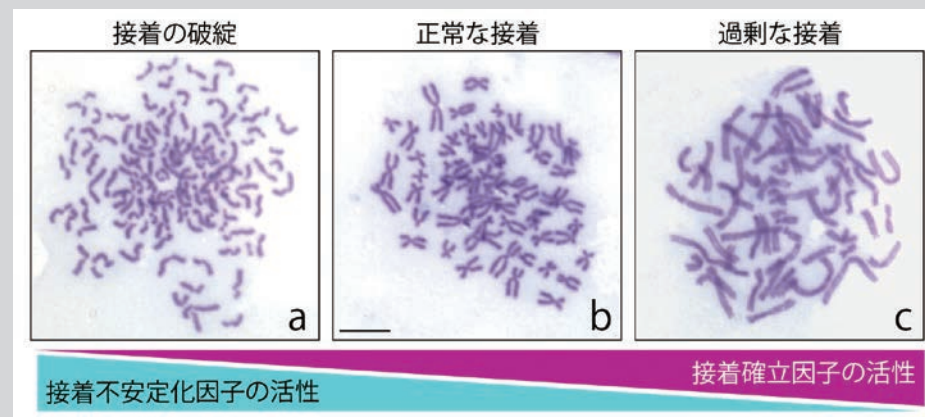


図3 分裂期染色体の接着

通常、分裂期において姉妹染色分体間の接着は不安定化するため、染色体腕部の接着が解離する(b)。一方、染色体の中央領域(セントロメア)は微小管に捕捉されて張力を生み出す必要があるため、接着が保護され、結果として染色体中央領域が接着し腕部が解離したX型の染色体となる(b)。接着不安定化因子であるWaplを欠損した細胞では、過度の接着が観察され(c)。逆に接着確立因子であるソロリンを欠損した細胞では、Waplの活性が抑制されないため、染色体全長にわたって接着が破綻してしまう(a)。

これまで接着に必須な数々の因子が同定されてきたが、それらが一体どこで・どのように接着を確立しているのかは依然として謎である。私たちはこの問題に挑戦するため、独自の系を開発し、DNA上の一分子のコヒーシンがDNAを接着する瞬間をリアルタイムで目撃しようとしている。この挑戦は、接着の瞬間をとらえるだけでなく、コヒーシンリングが遺伝子の転写や複製のマシナリーとどのように共役し、接着を達成するのかを理解する重要な手がかりを与えることになると期待している。

長い分裂期研究の歴史の最先端にあって、独自のアイデアをもって、これまでだれも目にしたことのない現場をとらえることで、染色体分配に潜む生命の基本秩序を1つずつ詳らかにしていく作業を、私たちの研究室では日々続けている。

*1 紡錘体微小管
染色体を対極に引き離す分裂装置を紡錘体(スピンドル)、紡錘体を形成する微小管を紡錘体微小管とよぶ。

*2 保証機構
ここでは分裂期チェックポイント(スピンドル形成チェックポイント)のこと。すべての染色体が両極から伸びる微小管に正しく捕捉されるまで、分裂期の進行を停止させておく機構。

*3 姉妹染色分体
DNA複製の結果生じる、同じゲノム情報をもつ2本のDNAのこと。1本の染色体は1対の姉妹染色分体から成り、姉妹染色分体同士はコヒーシン複合体によって接着されている。

*4 コヒーシン複合体
4つの異なるタンパク質からなるリング状のコア複合体を一般にコヒーシン複合体とよぶ。実際にはコア複合体に、不安定化因子Waplや接着確立因子ソロリンなどいくつかの結合因子が、細胞周期の進行に応じて結合している。コヒーシンリングの開閉が接着とその解離に重要な役割を果たしていることが知られている。