

1. 研究課題名： 生殖細胞の染色体分配の分子仕掛け  
 - 染色体接着因子コヒーシンの作用機序をさぐる -

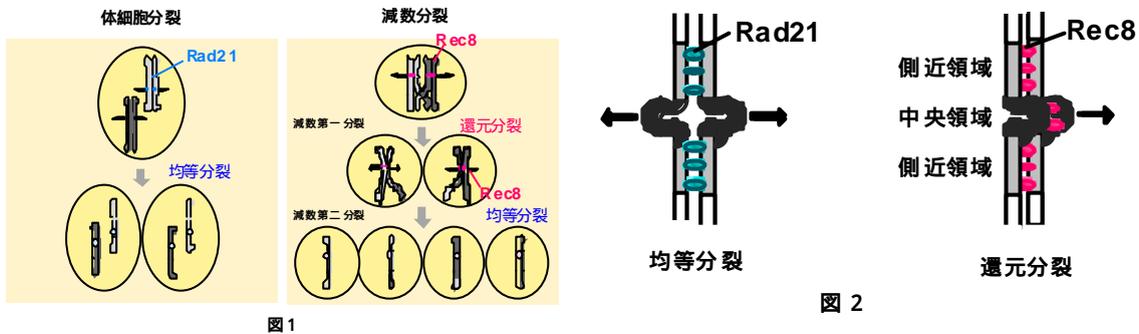
2. 研究者氏名： 渡辺 嘉典

3. 研究のねらい

体細胞分裂では、複製された染色体 (姉妹染色分体) を分配する均等分裂を行う。一方、生殖細胞で見られる減数分裂では染色体数を半減化させるために、その第一分裂において相同染色体を分配する還元分裂を行う (図 1)。このとき、姉妹染色分体が同一極のスピンデル微小管によって捕らえられるような特殊な制御が働くと考えられているが、その機構はよく分かっていない。私のそれまでの研究から、動原体の制御に染色体接着因子コヒーシンが重要な役割を持つことが示唆されていた。本研究では、染色体接着因子コヒーシンの染色体分配における作用機序を明らかにすることを目指した。

4. 研究結果：

(1) 体細胞分裂型のコヒーシン Rad21 と減数分裂型のコヒーシン Rec8 の動原体での局在



分裂酵母では、Rad21 が体細胞分裂に必須のコヒーシンとして機能するが、減数分裂のときには代わりに減数分裂特異的な相同因子 Rec8 が発現し機能する (図 1)。rec8 遺伝子破壊株では減数第一分裂が均等分裂へシフトしてしまうことから、普段は動原体に局在する Rec8 が、姉妹動原体が同一方向からのスピンデル微小管によって捕らわれようように制御する働きがあることが示唆された。さらに、Rad21 と Rec8 のセントロメアにおける局在を詳細に調べることにより、Rad21 は動原体の中央部を除く側近領域に強く局在するのに対して、Rec8 は側近領域に加え中央領域にも強く局在することが明らかになった。この結果は、Rec8 によってのみ姉妹動原体の中央領域の接着が確立され、同一方向へ配向した動原体構造が構築されることを上手く説明する (図 2)。

(2) 減数分裂前 DNA 合成期に Rec8 が機能し、還元的な動原体機構が確立される

一般に減数分裂細胞への細胞分化は、細胞周期のスタートの制御点である G1 期から起きる。人為的に減数分裂開始カスケードを G2 期で活性化すると、G2 期から減数分裂がはじまり、そのとき減数第一分裂で起きるべき還元分裂が均等分裂へシフトすることが分かった。G2 からの減数分裂では Rec8 は発現しているにもかかわらず正しく機能できないことが示唆された。また、通常の G1 期からの減数分裂で、プロモーターを換えることにより Rec8 の発現のタイミングを減数分裂前 DNA 合成期の直後へと遅らせると、減数第一分裂が均等分裂へとシフトした。以上の結果より、還元的な動原体構造は、減数分裂前 DNA 合成期に染色体接着因子 Rec8 に依存して確立されると結論された (図 2)。このことは、減数分裂が G2 期からではなく G1 期から起きることの生理的意義をうまく説明する。

### (3)コヒーシンの動原体領域への濃縮機構の発見

体細胞分裂細胞では、分裂中期にスピンドルの両極から伸びた微小管が姉妹染色分体のそれぞれのセントロメアに形成された動原体を捕え、微小管の張力と姉妹染色分体間の接着力のバランスにより、姉妹染色分体の2つの動原体はスピンドルの両極へと配向した形で赤道面に整列する。スピンドル微小管が動原体を正しく捕らえるためには、コヒーシンが動原体に濃縮して局在していることが重要であると考えられるが、その分子機構は分かっていなかった。本研究で、動原体でのヘテロクロマチン形成に依存してコヒーシンがその領域に濃縮されることを明らかにした。本発見は、染色体細胞生物学におけるひとつの大きな謎であった動原体におけるヘテロクロマチン機能の一端をはじめ明らかにしたもので、ヘテロクロマチンの形成不全が染色体分配の異常につながる分子機構を説明している。

### 5.自己評価：

おおむね研究計画に沿って研究を進めることができた。個人研究としては、この3年間の研究の成果には大きな不満はない。動原体の制御因子として新規の因子を取得したかったが、本研究期間中には実現しなかったことが唯一心残りである。その努力は現在も継続しており、近い将来その成果がでると期待されるほどに研究の蓄積は実感できている。継続課題として選出いただけただけなので、次の3年間の研究期間中にはそれを実現したい。

### 6.研究総括の見解：

体細胞分裂において染色体は均等に分配される。そこでは染色体接着因子コヒーシンが重要な役割を果たしている。一方、生殖細胞の形成時の還元分裂では姉妹染色分体と同じ極に引き寄せられる。この違いについて、分裂酵母を用いた様々な検討により、体細胞分裂では Rad21、還元分裂では Rec8 と、コヒーシンの分子種によるセントロメアへの局在性の違いにより説明した。これらの成果により、染色体分配が整然と行われる機構が具体的となってきた。この成果は、すべての動植物の繁殖と結実に関わる知見である。

### 7.主な論文：

1. 渡辺嘉典 (2000) 染色体接着因子コヒーシン - 染色体分配の精巧な分子しかけ. 細胞工学 19, 547-555.
2. Watanabe, Y., Yokobayashi, S., Yamamoto, M., and Nurse, P. (2001). Pre-meiotic S-phase is linked to reductional chromosome segregation and recombination. Nature 409, 359-363.
3. Higuchi, T., Watanabe, Y., and Yamamoto, M. (2002). Protein kinase A regulates sexual development and gluconeogenesis through phosphorylation of a Zn-finger transcriptional activator Rst2p in fission yeast. Mol. Cell. Biol. 22, 1-11.
4. Sato, M., Watanabe, Y., Akiyoshi, Y., and Yamamoto, M. (2002). 14-3-3 protein interferes with the binding of RNA to the phosphorylated form of fission yeast meiotic regulator Mei2p. Curr. Biol. 12, 141-145.
5. Nonaka, N., Kitajima, T., Yokobayashi, S., Xiao, G., Yamamoto, M., Grewal, S., and Watanabe, Y., (2002). Recruitment of cohesin to heterochromatic regions by Swi6/HP1 in fission yeast. Nature Cell Biol. 4, 89-93.

### その他

口頭発表 14 件 (うち海外 5 件) 招待講演 11 件 (うち海外 3 件)