

生殖細胞の染色体分配の仕掛け

－ 染色体接着因子コヒーシンの作用機序をさぐる －

渡辺 嘉典

(東京大学・大学院理学系研究科)

1. 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を示唆されていた。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。

2. 研究成果と考察

(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

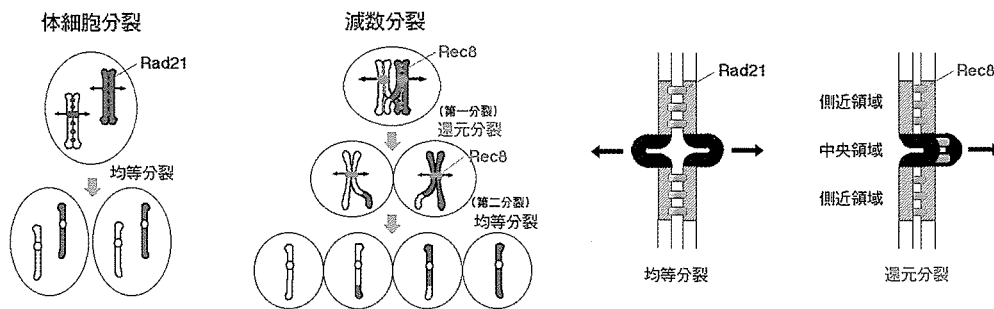


図1

図2

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、ふだん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えられる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うまく説明する（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期から減数分裂が始まり、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て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。

3. 主な論文

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Shinozaki-Yabana, S., Watanabe, Y., and Yamamoto, M. (2000). Novel WD-repeat protein Mip1p facilitates function of the meiotic regulator Mei2p in fission yeast. *Mol. Cell. Biol.* 20, 1234-1242.

4. その他

招待講演 11件 (うち海外3件)