

## 染色体機能融合タンパク質を発見 -染色体進化の解明に糸口-

この度、名古屋大学大学院理学研究科（研究科長：杉山 直）の西山 朋子（にしやま ともこ）准教授の研究チームは、無脊椎動物で染色分体間接着に必須の因子が、二つの異なる機能を併せ持つ機能融合型タンパク質であることをつきとめました。姉妹染色分体間の接着は、私たち真核生物の細胞分裂に必須のイベントです。この接着を確立するために必要な因子は、これまで脊椎動物でしか見つかっていませんでしたが、今回の研究で、はじめて無脊椎動物であるショウジョウバエにおいて存在することが明らかになりました。更に、このショウジョウバエで見つかった因子は、脊椎動物では性質の異なる二つのタンパク質が役割を分担している別々の機能を、一手に担っている機能融合型タンパク質であることをつきとめました。この発見は、染色体機能進化の痕跡と考えられ、今後、生物の進化を解明する上で重要な手がかりとなることが期待されます。

この研究成果は、平成 29 年 5 月 9 日（日本時間）に欧州科学雑誌「The EMBO Journal」オンライン版に掲載され、平成 29 年 6 月 1 日付（欧州時間）欧州科学雑誌「The EMBO Journal」に掲載されます。

また、この研究は平成 25 年度から始まった文部科学省科学研究費助成の支援のもとで行われたものです。

## 【本研究のポイント】

- 姉妹染色分体間接着の確立に必須の因子 Dmt を無脊椎動物（ショウジョウバエ）ではじめて同定した。
- Dmt は接着を確立するだけでなく、接着の保護にも必要であることを明らかにした。
- Dmt が接着確立因子と保護因子に特有の性質をあわせ持つ機能融合型タンパク質であることを明らかにした。

## 【研究の背景】

私たちヒトを含む真核生物<sup>1)</sup>の細胞では、ゲノム DNA が複製され、それぞれのコピーが次世代の娘細胞へ均等に分配されることで、遺伝情報が正しく伝達されていきます。この正確な遺伝情報伝達には、ゲノム DNA を複製し、そのコピー同士を均等に分配する正確なしくみが必要です。この仕組みが働くために欠かすことができないのが「姉妹染色分体間接着」<sup>2)</sup>です。ゲノム DNA のコピーである姉妹染色分体同士の間が接着されてはじめて、染色体の均等分配と細胞分裂が可能になります。この姉妹染色分体間接着を担うのが、コヒーシン<sup>3)</sup>と呼ばれるタンパク質複合体です。コヒーシンの発見以来、コヒーシンによる接着機能の重要性は広く認知され、近年ではヒトの遺伝性疾患や白血病をはじめとする癌の原因遺伝子としてコヒーシンが同定され、医学的な観点からも注目を集めています。

コヒーシンが接着を確立するためには、コヒーシンをロックする「鍵」が必要です（図 1）。脊椎動物<sup>4)</sup>ではこの鍵にあたる接着確立因子が知られていましたが、無脊椎動物<sup>5)</sup>ではみつかっておらず、無脊椎動物ではどのように接着が確立するのか、明らかになっていませんでした。

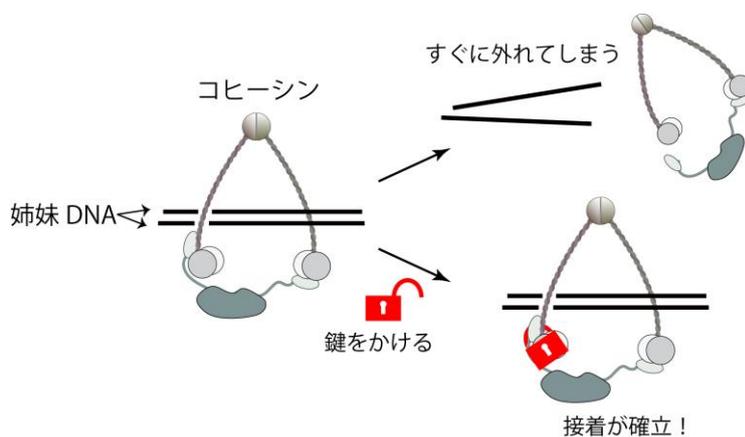


図 1 コヒーシンと接着の確立

コヒーシンはそれ自体では接着に不十分で、接着を確立するためのロック（鍵）分子が必要です。鍵分子は脊椎動物では知られていましたが、無脊椎動物では見つかっていませんでした。

## 【研究内容】

ダルメシアン (Dmt) はショウジョウバエにおける接着の「鍵」分子 (接着確立因子) である

西山准教授らのグループは無脊椎動物であるショウジョウバエの細胞をもちいて、接着確立因子の同定を行いました。その結果、ダルメシアン (Dmt) というタンパク質が接着の鍵分子として働いていることを突き止めました。Dmt は接着に必須のタンパク質ですが (図 2A)、コヒーシン自体が DNA に結合するのには必要ではないことから (図 2B)、脊椎動物の鍵分子と同様、ショウジョウバエにおいてコヒーシンをロックする分子=つまり「接着確立因子」として働くことが明らかになりました。

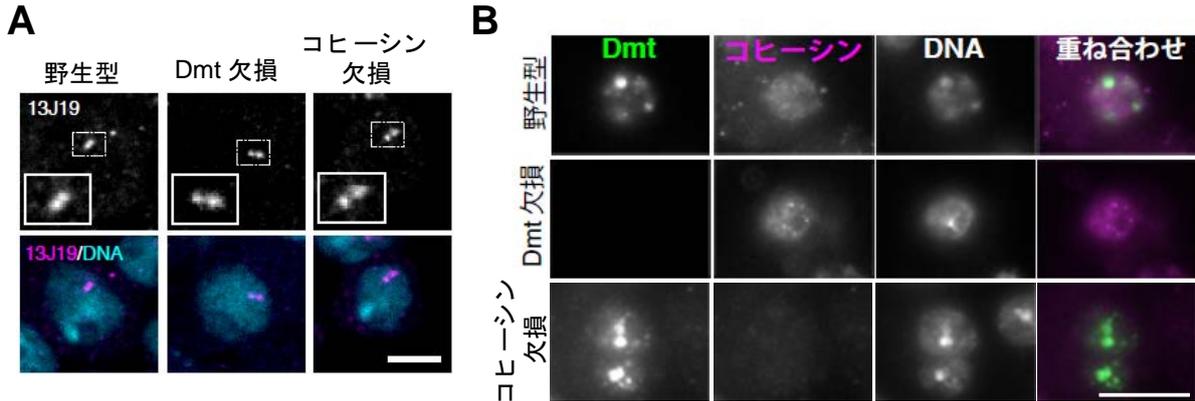


図 2 Dmt は接着確立因子である。(A) 間期核内で特定のゲノム領域 (13J19) の姉妹 DNA を標識した。Dmt 欠損細胞では、コヒーシン欠損細胞と同様、野生型にくらべて姉妹 DNA 間の距離が広がっていて、接着が確立できていないことがわかる。(B) Dmt がなくても、コヒーシンは DNA に結合できるので、コヒーシンと DNA の結合ではなく、接着の確立に必要であることがわかる。

## Dmt は接着保護活性をもつ

Dmt の細胞内局在を詳細に解析したところ、Dmt は、DNA が高度に凝縮しているヘテロクロマチン<sup>6)</sup>領域に局在するという、脊椎動物の接着確立因子とは異なる性質をもつことが分かりました (図 3A)。ヘテロクロマチンに局在する HP1 タンパク質を欠損させたところ、Dmt は分裂期染色体の中央領域<sup>7)</sup>に局在できなくなりました (図 3)。この特徴は「接着確立因子」というより、脊椎動物の「接着保護因子」の特徴に類

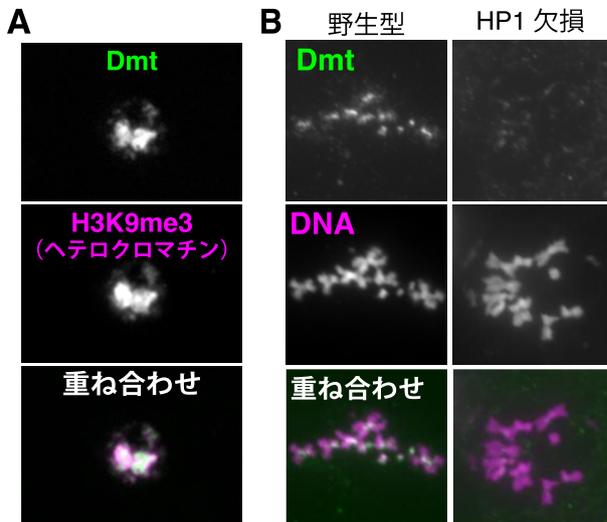


図 3 Dmt はヘテロクロマチンに局在する (A) 間期細胞核内で、Dmt はヘテロクロマチン上に局在する。H3K9me3 はヘテロクロマチンの場所を示すマーカー。(B) HP1 欠損細胞では、Dmt は分裂期の中央領域に局在できない。

似していました。通常、脊椎動物の分裂期染色体腕部では、分裂期に入るとコヒーシンの鍵が開けられ、接着が解除されることが知られていますが（図 4A 左）、染色体中央領域では、染色体を均等に分配するためのしくみとして、コヒーシンの鍵が開けられないように「保護」される必要があります（図 4A 右）<sup>8)</sup>。ショウジョウバエを含む無脊椎動物の体細胞分裂期では、これまでこの「接着保護因子」が見つかっておらず、接着をどのように保護しているのか明らかになっていませんでした。今回の研究で、Dmt がタンパク質脱リン酸化酵素<sup>9)</sup> PP2A とヘテロクロマチン因子 HP1 の働きを介して接着を保護していることが明らかになりました（図 4B）。

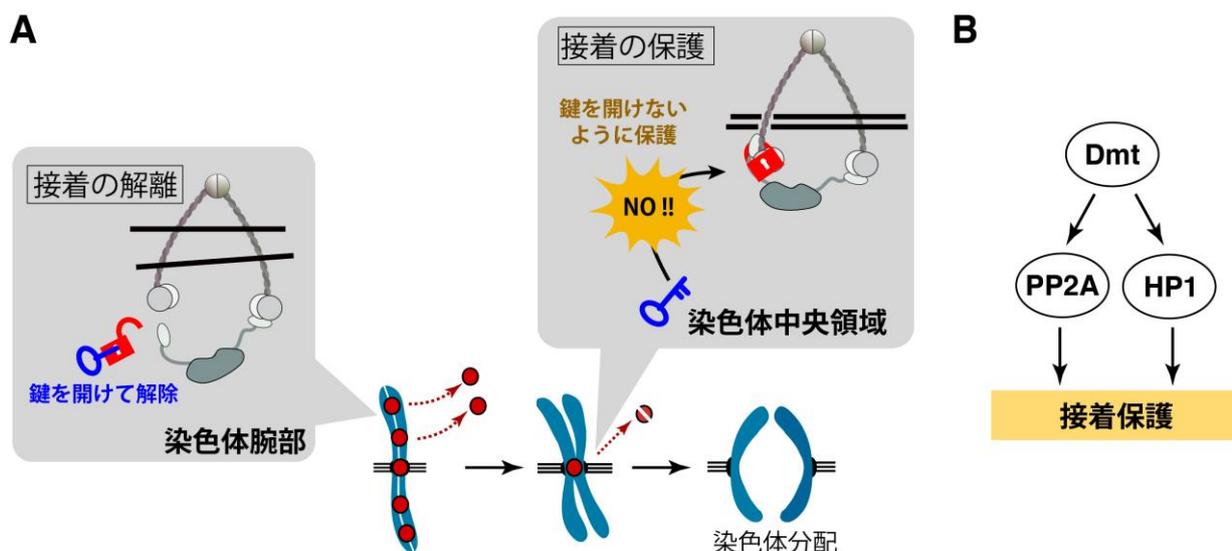


図 4 Dmt は接着保護因子である。(A) 脊椎動物にみられる染色体中央領域の接着保護。脊椎動物細胞の分裂期においては、染色体腕部においてほとんどのコヒーシンが解離する一方、染色体中央領域では解離しないように「接着を保護」する仕組みが存在する。(B) Dmt は脱リン酸化酵素 PP2A とヘテロクロマチンに局在する HP1 に依存して接着を保護している。

Dmt は接着確立因子と保護因子の機能が融合したタンパク質である

Dmt タンパク質のアミノ酸配列を詳細に解析したところ、Dmt の C 末端側のアミノ酸領域は、コヒーシンと結合する部位が存在するなど、脊椎動物の接着確立因子と類似していることが分かりました。一方、Dmt の N 末端側のアミノ酸領域には、ヘテロクロマチンタンパク質 HP1 との結合部位や、脱リン酸化酵素 PP2A との結合部位が存在し、接着保護因子としての性質を持っていました。このことから、Dmt は接着確立因子（C 末端側）と接着保護因子（N 末端側）の機能融合型タンパク質であると考えられます（図 5）。

### 【成果の意義】

生物は、その生息環境の変化に応じて生存戦略を変え、進化を遂げていきます。染色体の分配様式も、その進化に大きな影響を与える要因のひとつです。今回の研究で、染色体接着に関わる機能融合型タンパク質 Dmt がはじめて発見されました。脊椎動物では異なる二種のタンパク質によって担われている別々の機能を、無脊椎動物では一つ



図5 Dmtは確立機能と保護機能を併せ持つ機能融合型タンパク質である。脊椎動物では別々の因子が行っている接着確立と接着保護が、ショウジョウバエではDmtという一つのタンパク質で行われている。酵母など単細胞生物の体細胞分裂期にける接着確立因子や保護因子は未だに見つかっていない。

のタンパク質が行っているという発見は、もともと一つの因子で行っていた機能が脊椎動物で二つの因子に分かれた可能性を示しています。生物の進化とともに、ゲノムサイズや染色体の形態が大きく変化し、それに伴って染色体機能タンパク質も形を変えていくと考えられます。未だに酵母などの単細胞生物では染色体がどのように接着・保護されているのか明らかになっていませんが(図5)、タンパク質機能の変化をたどることで、太古から続く生物進化・染色体進化の謎を解き明かすことができるようになる期待されます。

#### 【用語説明】

- 1) 真核生物：我々ヒトをはじめとした動物、植物、菌類、原生生物などを含む、細胞核をもつ生物の一群。DNAは細胞核内に収納されている。
- 2) 姉妹染色分体間接着：  
細胞の自己複製にかかせないゲノムDNAの複製は真核細胞の間期核内で起こる。ゲノムDNAが複製された結果できあがった一对のコピーを、「姉妹染色分体」と呼ぶ。姉妹染色分体同士は複製と同時につなぎ合わされ(接着され)、この接着を「姉妹染色分体間接着」という。この接着がないと、細胞は分裂に際してゲノムDNAのコピーを娘細胞に均等に分配することができず、その結果、細胞死や細胞癌化を引き起こす。
- 3) コヒーシン：  
姉妹染色分体間接着を担うリング状のタンパク質複合体。図1で示すように、4つの異なる因子から成るリング状の複合体で、このリング構造が、染色分体間をつなぎとめる機能に必須であることが分かっている。細胞分裂に際して、Scc1タンパク質が切断されることでリングが開き、染色体が分配される。
- 4) 脊椎動物：  
動物界(運動能力をもつ多細胞生物)の中で脊椎(背骨)をもつ動物のこと。
- 5) 無脊椎動物：  
脊椎動物以外の動物。脊椎(背骨)をもたない。昆虫、ヒトデ、貝、イカ、線虫など。
- 6) ヘテロクロマチン：  
DNAが高度に凝縮した状態にある領域。

7) 中央領域（セントロメア）：

染色体の中央付近にある領域で、姉妹染色分体間接着が染色体分配直前まで維持される場所。ヘテロクロマチンが多いことで知られている。

8) 染色体中央領域の接着保護：

染色体は、紡錘体微小管からなる分裂装置によって捕捉され、娘細胞に分配される。紡錘体微小管と染色体が結合する部位が中央領域であるため（図 4 参照）、中央領域で接着が維持されていることが、微小管によって両側から引っぱられる張力に耐えるため、延いては染色体を均等に分配するために必要である。

9) 脱リン酸化酵素：

タンパク質に付加されているリン酸基を取り除く酵素。脊椎動物における接着保護に重要であることが知られている。

**【論文名】**

*Drosophila* Dalmatian combines sororin and shugoshin roles in establishment and protection of cohesion.

DOI: [10.15252/emj.201695607](https://doi.org/10.15252/emj.201695607)