

## 遺伝性疾患や癌の原因遺伝子 「コヒーシン」の新たな機能を発見！ —ヒト遺伝性疾患の病理解明につながることを期待—

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院理学研究科の西山 朋子 准教授と坂田 凌大 大学院生らの研究グループは、真核生物<sup>1)</sup>で姉妹染色分体間接着<sup>2)</sup>に必須の因子「コヒーシン」<sup>3)</sup>の機能が、DNA複製の進行にも必須であることを突き止めました。

私たちヒトを含む真核生物の細胞では、複製されたゲノム情報が正しく分配されるために、染色分体間に接着が形成されることが必須です。今回、研究グループは、この染色分体間接着に必須の因子「コヒーシン」が正常に機能しなくなると、ゲノムの複製が正しく行われなくなることを発見しました。この発見は、「染色体の複製」と「分配」という、真核生物にとって生存に不可欠の2つの事象が、お互いに密接に関係していることを示すものであり、今後、染色体均等分配のしくみや、ヒト遺伝性疾患メカニズム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、令和3年4月27日付(日本時間4月28日0時)米国科学雑誌「Cell Reports」に掲載されました。

本研究は、文部科学省 科学研究費助成事業 基盤研究 B(18H02372)、学術変革領域(A)「ゲノムモダリティ」(20H05937)、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)さきがけ研究(JPMJPR19K4)の支援のもとで行われたものです。

## 【本研究のポイント】

- ・染色分体間接着に必須の因子「コヒーシン」の構造変化が、正常な DNA 複製の進行に必要である。
- ・この構造変化は正確な染色体分配や、ゲノム高次構造形成にも重要である。

## 【研究背景と内容】

私たちヒトを含む真核生物の細胞では、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」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」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。

西山らの過去の研究で、「コヒーシン」が接着を確立するのは、ちょうど DNA が複製される時期であることは分かっていたのですが、接着と DNA 複製との関係は分かっていませんでした。

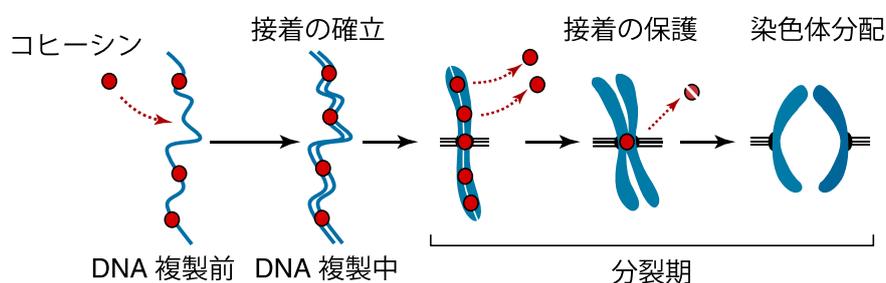


図1 コヒーシンによる接着の確立と DNA 複製

コヒーシンは DNA 複製中に姉妹染色分体間を接着することが知られており、この接着は均等な染色体分配に必須である

## ・「コヒーシン」の ATP 加水分解活性に依存したヘッドドメイン解離は DNA 複製の進行に必要である。

「コヒーシン」の接着機能には、「コヒーシン」のヘッドドメインに存在する ATP 加水分解活性が必須です。この ATP 加水分解は ATP のヘッドドメインへの結合（ヘッドドメイン会合）と、ATP 加水分解に伴う解離（ヘッドドメイン解離）を繰り返すことが知られていますが（図 2A）、ATP 加水分解にともなう「コヒーシン」の構造変化が、どのように「コヒーシン」の機能に寄与しているのかわかっていませんでした。今回、ゲノム編集技術を用いて、ヘッドドメインが解離しない「コヒーシン」を作製し（図 2B）、その細胞内機能を解析しました。その結果、「コヒーシン」のヘッドドメインの解離を阻害すると細胞増殖が抑えられ、その原因が、DNA 複製の遅延にあることがわかりました。

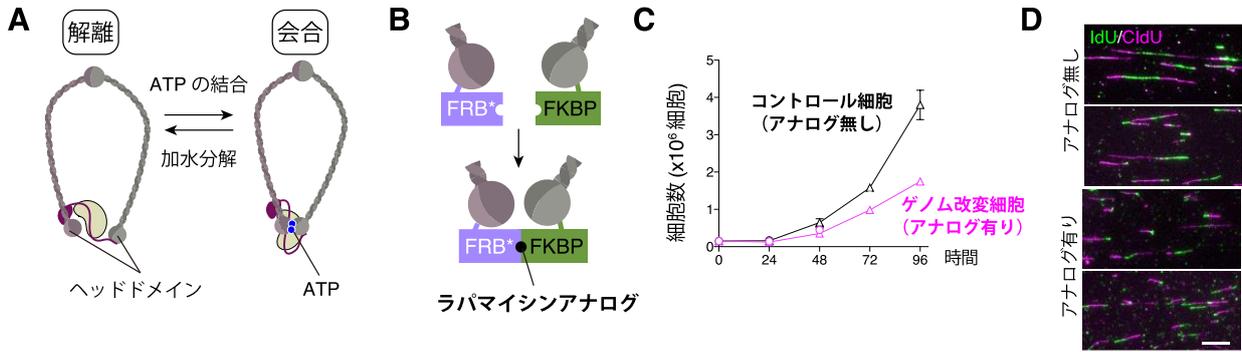


図2 ヘッドドメインの解離はDNA複製の進行に必要である。(A) コヒーシン複合体のヘッドドメインにATPが結合するとヘッドドメインが会合し、ATPが加水分解されるとヘッドドメイン同士が解離する。(B) ヘッドドメインの会合をラパマイシンアナログ存在下で強制的に引き起こす系をゲノム改変により作製した。(C) ゲノム改変細胞にラパマイシンアナログを添加すると細胞増殖が顕著に抑制された。(D) ゲノム改変細胞にラパマイシンアナログを添加するとDNA複製が顕著に遅延した。

### ・「コヒーシン」のヘッドドメイン解離はゲノム高次構造形成に必要である。

「コヒーシン」は接着因子でありながら、同時に、ゲノム高次構造形成に重要な役割を果たすことが知られています。その根拠となるのが、「コヒーシン」の持つDNAループ押し出し活性です。「コヒーシン」は、DNAループを押し出すことで、ゲノムDNAをループ状に束ねることができると考えられています(ループ押し出し仮説)。この活性を試験管内、一分子レベルで観察したところ(図3A)、ラパマイシンアナログでヘッドドメインの解離を阻害した場合、DNAループを形成する割合が顕著に現象することが分かりました(図3B)。この結果は、「コヒーシン」のヘッドドメインが解離することが、DNAループ押し出し活性、延いてはゲノム高次構造形成に重要であることを示唆しています。

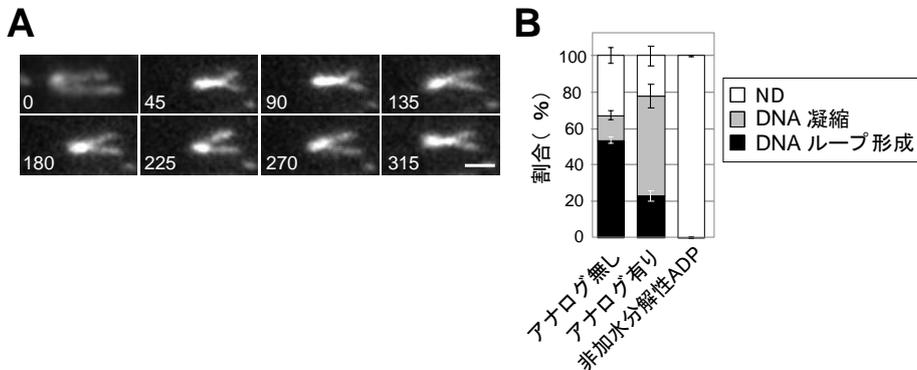


図3 ヘッドドメインの解離はDNAループ押し出しに必要である。(A) コヒーシン複合体による試験管内DNAループ押し出しの例。(B) ヘッドドメインの会合をラパマイシンアナログ存在下で強制的に引き起こすとDNAループ形成が抑制された。

### 【成果の意義】

本研究では、「コヒーシン」の機能に必須であるヘッドドメインの構造変化と、DNA複製、さらにはゲノム高次構造形成との関係性が初めて明らかにされました。この研究は、「コヒーシン」の構造変化とゲノム機能との関連性を明らかにした初めての研究であり、特にDNA複製との関わりが初めて明らかになったことで、真核生物にとって細胞生存に不可欠の「接着」と「DNA複製」という2つの事象が、お互いに密接に関係していることが明らかになりました。こ

のことは、今後、染色体均等分配のしくみを明らかにする重要な手がかりになると予想されます。

また、本研究では、「コヒーシン」の構造変化と、ゲノム高次構造形成とのつながりが、初めて明らかにされました。「コヒーシン」は、いくつかのヒト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知られていますが、その発症メカニズムは明らかになっていません。「コヒーシン」複合体の構造と、ゲノム高次構造形成の関係性が明らかになることで、今後、ヒト遺伝性疾患の病理解明につながることを期待されます。

### 【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、できあがった一対のコピーを「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。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 サブユニットが切断されることでリングが開き、染色体が分配される。

### 【論文情報】

雑誌名: Cell Reports

論文タイトル: Opening of cohesin's SMC ring is essential for timely DNA replication and DNA loop formation.

著者: 坂田凌大(名古屋大学大学院理学研究科)

丹羽叶真(名古屋大学大学院理学研究科)

Diego Ugarte La Torre(京都大学大学院理学研究科)

Chenyang Gu(京都大学大学院理学研究科)

田原絵理(名古屋大学大学院理学研究科)

高田彰二(京都大学大学院理学研究科)

西山朋子(名古屋大学大学院理学研究科)

DOI: 10.1016/j.celrep.2021.108999

URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124721003132?via%3Dihub>