

本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

TV・ラジオ・WEB … 日本時間 2024年1月25日(木)午前1時
 新聞 … 日本時間 2024年1月25日(木)朝刊

2024年1月24日

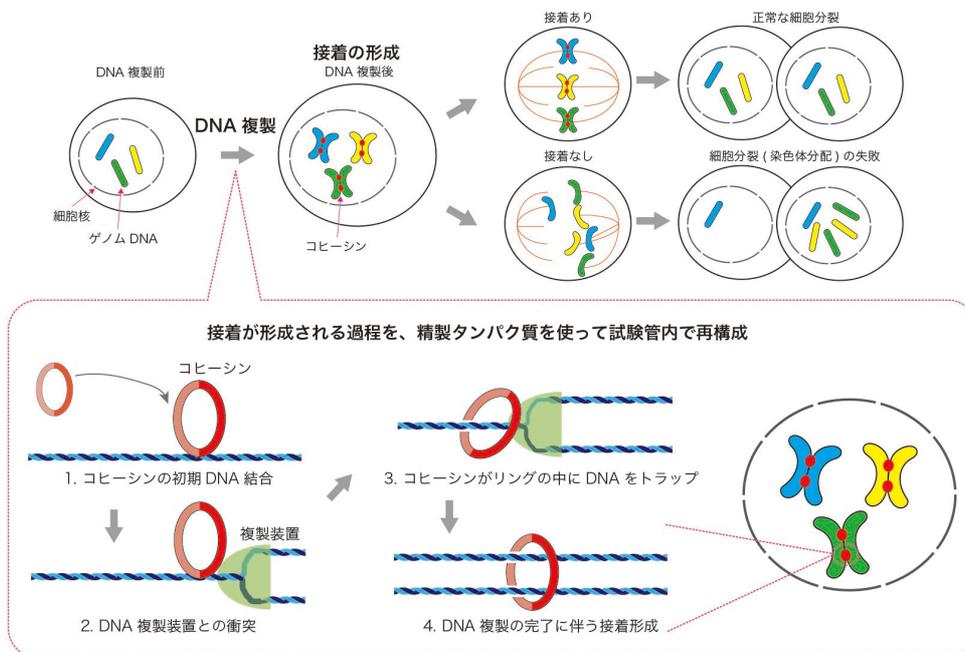
分解して、組み立て直せばわかる -姉妹染色分体間接着の形成機構-

■ 概要

ヒトを含む真核生物では、複製⁽¹⁾されたゲノム DNA が均等に母細胞から娘細胞へと分配されます。ゲノム DNA が正確に次世代の細胞へと受け継がれるためには、複製された2つの DNA コピー同士が物理的に密着する“姉妹染色分体間接着⁽²⁾”という構造が不可欠です(図上段)。この接着に異常があると、ゲノム DNA の分配が正確に起こらず、娘細胞で DNA の断片化や異数化といった異常が引き起こされます。

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 村山泰斗准教授の研究グループは、姉妹染色分体間接着に必要なタンパク質を細胞から一つ一つ精製し、試験管の中で順序良く反応させることによって、“姉妹染色分体間接着”が作られる過程を人工的に再現することに成功しました。その結果、コヒーシ⁽³⁾というリング状の形をしたタンパク質複合体が、最初に DNA を抱えるように結合し、その状態で DNA 複製が起こることにより2つの DNA コピーが接着する、という分子的なしくみが明らかになりました(図下段)。

本研究の結果により、生命の設計図である DNA が、どのように次世代の細胞に正確に継承され、維持されるのかという真核生物の細胞に普遍的な機構の理解が進むとともに、接着の異常と密接な関連が示唆されているガン、遺伝疾患、不妊などの発症メカニズムの理解につながることを期待されます。



■ 成果掲載誌

本研究成果は、国際科学雑誌「Nature」に 2024 年 1 月 25 日(日本時間)に掲載されます。

論文タイトル: Coordination of cohesin and DNA replication observed with purified proteins
(精製タンパク質を用いた解析で観察されるコヒーシンと DNA 複製の機能的協調)

著者: Yasuto Murayama, Shizuko Endo, Yumiko Kurokawa, Ayako Kurita, Sanae Iwasaki, Hiroyuki Araki
(村山泰斗、遠藤静子、黒川裕美子、栗田彩子、岩崎さなえ、荒木弘之)

DOI: 10.1038/s41586-023-07003-6

■ 研究の詳細

● 研究の背景

細胞が正確に分裂し増殖するためには、生命の設計図であるゲノム DNA を正確に複製し、間違ふことなく 2 つの娘細胞へと分配する必要があります。このゲノム DNA の分配を正確に行うために必須なのが姉妹染色分体間接着と呼ばれるゲノム DNA にできる構造体です(図上段)。ゲノム DNA の複製コピーである 2 本の姉妹染色分体は、コヒーシンと呼ばれるタンパク質複合体の働きにより、複製された直後から互いに密着し、接着した状態をとります。事実、コヒーシンを不活化するなどして、接着を人為的に破壊した細胞はゲノム DNA を正確に分配できず、一度の細胞分裂も行えないままに死に至ります。

コヒーシンはリング状のかたちをしたタンパク質複合体で、接着を形成する分子本体として同定されました。このコヒーシンは DNA 複製の最中に接着を形成することが、四半世紀以上前から分かっていました。しかしながら、コヒーシンが実際にどのように DNA 複製に应答し、そして接着を形成するのかは明らかになっていませんでした。

● 本研究の成果

これまでに、村山らはコヒーシンとその制御タンパク質を細胞から分離・精製し、コヒーシンが分子リングとして DNA に結合することを示してきました。本研究は、コヒーシンに加え、DNA 複製に関連するタンパク質や接着の形成に必要とされるタンパク質を一つ一つ出芽酵母細胞から分離・精製し、接着が形成される細胞の状況を人工的に試験管の中で再構成することで、DNA 複製が起こったときにどのようにコヒーシンが应答して接着を形成するのかについて解析しました。その結果、コヒーシンリングは DNA を抱える(リングの中に DNA を通す)ように結合し、この状態で DNA 複製が起こると、コヒーシンは DNA から外れることなく複製が完了することがわかりました。このことから、コヒーシンは分子リングとして DNA をホールドし、複製で倍加する DNA をそのまま束ねることで接着を形成することが明らかになったのです。また、さらなる解析により、過去の研究から接着形成に関わる因子として同定されたタンパク質が、DNA 複製においてコヒーシンの DNA 結合を補助し、接着形成を促進することがわかりました(図下段)。本研究では、合わせて 30 種類以上のタンパク質複合体を精製し、これらを有機的に再構成することで、細胞ベースの解析では捉えることが難しい、接着の形成過程という複雑な生化学反応を解析することができるようになりました。

● 今後の期待

本研究で確立した再構成反応を、一分子イメージングなどの高分解能の実験系で解析していくことで、接着形成の詳細な分子機構、分子レベルでの構造、接着を支える物性などより高次のメカニズムが明らかになると予想されます。コヒーシやその関連因子の異常や機能低下はガン、遺伝疾患、不妊などと密接に関連することが示唆されています。コヒーシの動作機構と姉妹染色分体間接着をはじめとする染色体構造の形成機構が明らかになることで、今後それらの発症メカニズムの理解にもつながることが期待されます。

■ 用語解説

(1) DNA 複製

細胞が分裂する前に、2つの娘細胞へとゲノム DNA を継承するためにゲノム DNA を倍加すること。

(2) 姉妹染色分体間接着

ゲノム DNA は長大な分子ポリマーであり、真核生物ではヒストンを中心に様々なタンパク質が結合し、細胞核に納められている。この折り畳まれた状態のゲノム DNA は、DNA 複製を経て2コピーになるが、その一対のコピーをさして姉妹染色分体と呼ぶ。姉妹染色分体間接着は、この一対の姉妹染色分体の間でできる物理的な接着構造である。

(3) コヒーシ

姉妹染色分体間接着を形成するタンパク質複合体。真核生物において、酵母からヒトまで広く保存されており、4つのタンパク質が集まってリング状の複合体となる。このリング状構造を利用し、接着を形成する。

■ 研究体制と支援

本研究は、情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所・染色体生化学研究室 で行われた成果です。本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 科研費(22H02550、23H04295)、科学技術振興機構 (JST) 戦略的想像研究推進事業さきがけ (PRESTO) (JPMJPR19KB)、武田科学振興財団の支援を受けて行われました。

■ 問い合わせ先

<研究に関すること>

- 国立遺伝学研究所 染色体生化学研究室
准教授 村山 泰斗 (むらやま やすと)

<報道担当>

- 国立遺伝学研究所 リサーチ・アドミニストレーター室 広報チーム

配付先

文部科学記者会、科学記者会、三島記者クラブなど