

Title	染色体異常の発生メカニズム
Author(s)	中川, 拓郎
Citation	「未来社会共創を目指す」研究シーズ集. 2025, 2025
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/102659
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka





染色体異常の発生メカニズム

理学研究科 生物科学専攻/フォアフロント研究センター

准教授 中川 拓郎

Researchmap https://researchmap.jp/read0068709



研究の概要

セントロメアは染色体分配に重要な役割を果たす染色体領域である。 しかし、DNA 反復配列が存在し、染色体異常が起きやすい染色体脆弱 領域でもある。染色体異常は細胞死やがんなどの遺伝性疾患の要因と なる。しかし、染色体異常がどのようにして起きるのかは明らかになっ ていない。そこで、われわれは分裂酵母を用いて染色体異常の発生に 働く因子の同定を進めている。その結果、Rad52蛋白が単鎖DNAアニー リング反応を促進することでセントロメア反復配列を介した染色体異 常を引き起こすことを明らかにした。また、DNA 結合性のリング状蛋 白 PCNA のユビキチン修飾や Skb1/PRMT5アルギニンメチル化酵素 なども染色体異常の発生に働くことを明らかにした。

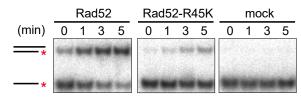
研究の背景と結果

酵母からヒトに至るまで、染色体の安定維持には Rad51蛋白による 相同組換えなどが重要であることが知られている。一方、染色体異常 が起きる分子メカニズムはあまり多くはわかっていない。われわれは 分裂酵母を用いて、染色体異常の発生頻度を定量し、形成した異常染 色体の構造を決定することができる簡便な実験系を構築した。この系 を用いて、Rad52蛋白による単鎖 DNA アニーリング反応がセントロ メア反復配列を介した染色体異常の発生に働くことを明らかにした。 また、DNA 組換えにおいて染色体の乗換えを促進する DNA 切断酵素 Mus81も染色体異常の発生に働くことを明らかにした。これらの結果

から、Rad52がセントロメア反復配列の間で組換え中間体を形成し、 その中間体をMus81が切断することで染色体の乗換えを伴った染色体 異常が生じると考えられる。DNA 結合性のリング状蛋白 PCNA は DNA 複製因子や修復因子と相互作用する。われわれは、Rad8/HLTF ユビキチン化酵素による PCNA の107番リシン残基 K107のユビキチ ン化が染色体異常の発生に働くことを明らかにした。また、新規変異 株のスクリーニングにより、Skb1/PRMT5やSrr1/SRRDが染色体異 常の発生に働くことを明らかにした。興味深いことに、染色体異常に 関わる因子群は分裂酵母だけでなくヒトを含め広く真核生物に存在する。 このことから、染色体異常は細胞死や遺伝性疾患などの負の側面だけ でなく、環境適応や進化などの正の側面もあると考えられる。今後、 染色体異常に関わる因子群がどのように機能するのかを明らかにする ことで、染色体異常を発生メカニズムの解明を目指す。

研究の意義と将来展望

セントロメア領域は、染色体の安定維持に重要な役割を果たすにも 関わらず、その DNA 塩基配列は保存性が低く種間で大きく異なる(セ ントロメア・パラドックス)。本研究により、長年の謎であるセントロ メア・パラドックスが生じる分子メカニズムの解明が大きく進んだ。 そして、今後、更に本研究を発展させることで、染色体異常を原因と するがんなどの遺伝性疾患の診断や治療に必要な医薬品の開発が促進 される。



Rad52蛋白を用いた単鎖 DNA アニーリング反応

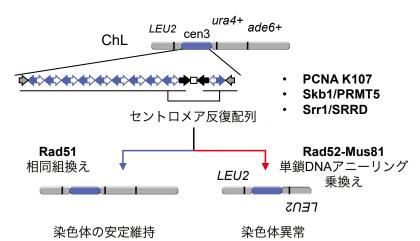


図2 セントロメア反復配列を介した染色体異常に関わる因子

Mongia, Piyusha; Nakagawa, Takuro et al. Fission yeast Srr1 and Skb1 promote isochromosome formation at the centromere. Communications Biology. 2023, 6(1), 551. doi: 10.1038/s42003-023-04925-9
Su, Jie; Nakagawa, Takuro et al. Fission yeast Rad8/HLTF facilitates Rad52-dependent chromosomal rearrangements through PCNA lysine 107 ubiquitination. PLoS Genetics. 2021, 17(7), e1009671. doi: 10.1371/journal.pgen.1009671
Onaka, Atsushi; Nakagawa, Takuro et al. DNA replication machinery prevents Rad52-dependent single-strand annealing that leads to gross chromosomal rearrangements at centromeres. Communications Biology. 2020, 3(1), 202. doi: 10.1038/s42003-020-0934-0

https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/~takuro/science/