

研究成果

報道解禁あり

月 日

本研究成果は論文掲載先である Nucleic Acids Research から、以下の通り報道解禁設定があります。

 TV・ラジオ・WEB ……8月30日(水)午前2時(日本時間)  
 新聞 ……8月30日(水)朝刊(日本時間)

平成29年8月25日

分野: 生命科学・医学系

キーワード: 染色体、セントロメア、DNA 組換え、染色体異常

## 世界初！セントロメア領域の組換え制御を発見 ～染色体異常を防ぐメカニズムの解明につながる成果～

### 【研究成果のポイント】

- ◇ 比較的シンプルなセントロメア領域<sup>※1</sup>を持つ分裂酵母を用いて DNA 組換え様式を詳細に解析することで、セントロメア領域での DNA 組換えが厳密に制御されていることを世界で初めて発見。
- ◇ ヒトのセントロメアにはリピート配列が数万コピーも存在するため、これまで DNA 組換えの解析が困難だった。
- ◇ 染色体異常を防ぐメカニズムの解明、また、ゲノム編集技術や遺伝子治療への応用に期待。

### ❖ 概要

大阪大学大学院理学研究科の中川拓郎准教授、Faria Zafar(ファリア・ザファー)大学院生、沖田暁子大学院生ら、及び自然科学研究機構基礎生物学研究所の中山潤一教授の研究グループは、**染色体のセントロメア領域の DNA 組換えが厳密に制御されていることを世界で初めて明らかにしました(図1)。**

セントロメアは動原体<sup>※2</sup>の足場となる染色体領域であり、染色体分配が正確に起きるために重要です(図2)。ところが、リピート配列によって構成されているため、転座などの染色体異常<sup>※3</sup>が生じる脆弱領域でもあります。減数分裂期<sup>※4</sup>では、セントロメア領域での DNA 組換えが起きないように制御されています。一方、体細胞(有糸)分裂期<sup>※4</sup>では、そのような組換え制御はないと考えられていました。

本研究成果では、第1に、**染色体腕<sup>※5</sup>では Rad51 依存的組換え<sup>※6</sup>と Rad51 非依存的組換え<sup>※6</sup>の両方が起きるのに対して、セントロメアでは Rad51 依存的組換えしか起きないことが明らかになりました。**第2に、**染色体腕に比べて、セントロメアでは交叉型組換え<sup>※7</sup>が少なく主に非交叉型組換え<sup>※7</sup>が起きることが分かりました。**更に、こうしたセントロメア特異的な組換え制御が破綻するとセントロメア・リピートを介した染色体異常が高頻度で起こることが分かりました(図3)。

本研究は、生物が染色体領域に応じて DNA 組換えの様式を使い分けることを初めて明らかにしました。こうした組換え制御は、ゲノムの約 50%をリピート配列が占めるヒトでは、より重要であると考えられます。

本研究成果により、**リピート配列を介して起きる染色体異常を抑制するメカニズムの解明、また、ゲノム編集技術や遺伝子治療への応用が期待されます。**

本研究成果は、英国科学誌「Nucleic Acids Research」(オンライン)に、8月30日(水)午前2時(日本時間)に公開されます。

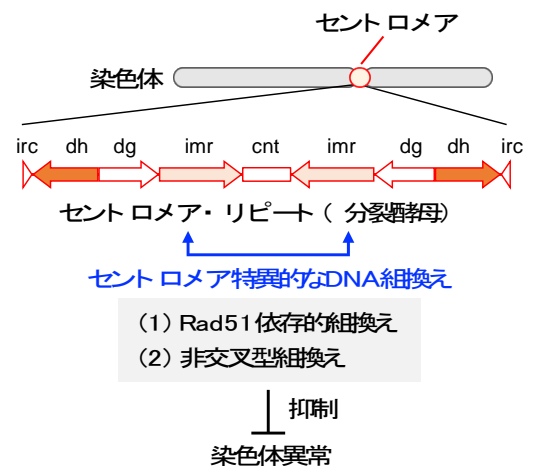


図1 分裂酵母の染色体のセントロメア領域のリピート配列とセントロメア特異的な組換え制御

## ❖ 研究の背景と研究成果

これまで、セントロメアでは減数分裂期組換えが抑制されることが知られていました。一方、体細胞(有糸)分裂期ではそうした組換え抑制は起きないことが報告されていました。しかし、セントロメアでも染色体腕と全く同じように組換えが起きるのか、組換え様式の点において課題がありました。

今回、本研究グループは、セントロメアのリピート配列が比較的シンプルな分裂酵母<sup>※8</sup>を用いてセントロメアで起きる組換えと染色体腕で起きる組換えを詳細に比較しました。その結果、確かに、体細胞分裂期ではセントロメアと染色体腕は同様の頻度で組換えが起きるが、セントロメアでは染色体腕とは異なる様式の組換えが起きることを発見しました。

これは、DNA 組換えがいつも同じではなく、染色体領域に応じて厳密に制御されていることで染色体が安定維持されていることを示しています。

## ❖ 本研究成果が社会に与える影響 (本研究成果の意義)

本研究成果により、今後、リピート配列を介して起きる染色体異常を抑制するメカニズムの解明が進むと予想されます。また、ゲノム編集技術や遺伝子治療への応用も期待されます。

## ❖ 特記事項

本研究成果は、2017年8月30日(水)午前2時(日本時間)に英国科学誌「Nucleic Acids Research」(オンライン)に掲載されます。

タイトル: “Regulation of mitotic recombination between DNA repeats in centromeres”

著者名: Faria Zafar<sup>1</sup>, Akiko K. Okita<sup>1</sup>, Atsushi T. Onaka, Jie Su, Yasuhiro Katahira, Jun-ichi Nakayama, Tatsuro S. Takahashi, Hisao Masukata and Takuro Nakagawa<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> 共筆頭著者、<sup>2</sup> 責任著者)

なお、本研究は、文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究「非コードDNA」、「遺伝情報場」及び日本学術振興会科学研究費補助金 基盤研究(C)の一環として行われました。

## ❖ 用語説明

### ※1 セントロメア領域

全ての染色体に1箇所ずつ存在する染色体領域であり、染色体の移動をつかさどる微小管(細い繊維)が結合する動原体が形成されます。そのため、セントロメアは正確な染色体分配に重要です。興味深いことに、多くの真核生物のセントロメア領域は生物種に特徴的なリピート配列によって構成されています。

### ※2 動原体

多くの蛋白質から構成される巨大な複合体であり、微小管と結合することで染色体の移動をつかさどります。染色体のセントロメア領域の上に形成されます。

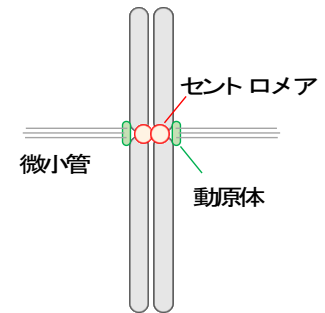


図2 セントロメア領域には染色体分配に必要な微小管と結合するための動原体が形成される。

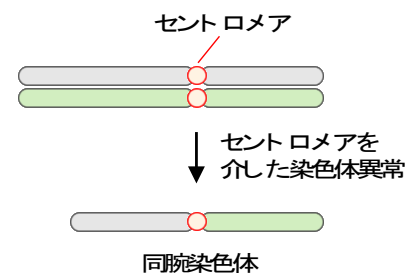


図3 セントロメアのリピート配列を介して起きる染色体異常(同腕染色体の形成)

## ※3 染色体異常

逆位、転座、欠失など染色体の大きな変化。染色体異常により大切な遺伝子が破壊されたり、遺伝子発現量が異常になることで、癌をはじめダウン症、ターナー症などの様々な遺伝病が引き起こされます。

## ※4 減数分裂と体細胞(有糸)分裂

減数分裂とは、1回のDNA複製の後に連続して2回の染色体分配を行うことで2倍体細胞から1倍体の配偶子を形成する過程です。特に、減数第一分裂が特徴的で、相同染色体が両極に分配されます。一方、体細胞(有糸)分裂とは、通常の体細胞で見られる染色体の分配方法であり、DNA複製後の姉妹染色分体が両極に分配されます。

## ※5 染色体腕

セントロメアやテロメアなどの特殊な配列や機能を持つ染色体領域以外の染色体領域を染色体腕あるいは染色体腕部領域といいます。一般的に、蛋白質をコードする遺伝子は染色体腕に存在します。

## ※6 Rad51 依存的組換えとRad51 非依存的組換え

DNA二重鎖切断などが生じたときに、別のDNA鎖を鋳型にして損傷を修復する機構を相同組換えと言います。関与する因子に応じて、Rad51依存的組換えとRad51非依存的組換えの2つの経路に分かれます。Rad51依存的組換えではRad51などが働きます。一方、Rad51非依存的組換えではRad51とは独立にRad52が働きます。Rad51非依存的組換えの方が染色体異常などを起こしやすいことが知られています。

## ※7 交叉型組換えと非交叉型組換え

反応産物の違いにより、相同組換えは交叉型組換えと非交叉型組換えに分けられます。交叉型組換えはDNA鎖の乗換えを起こして逆位や転座などの異常染色体を形成します。一方、非交叉型組換えは局所的な変化しか起こしません。

## ※8 分裂酵母

学名 *Schizosaccharomyces pombe*。アフリカでビールの生産に使用されていた酵母です。出芽ではなく隔壁ができることで細胞分裂します。ヒトと共通したクロマチン構造を持つが、染色体数が3本と少なく、解析しやすいため染色体の研究に使用されることの多いモデル生物です。

## ❖ 本件に関する問い合わせ先

大阪大学 大学院理学研究科  
准教授 中川 拓郎(なかがわ たくろう)  
TEL: 06-6850-5431 FAX: 06-6850-5440  
E-mail: takuro4@bio.sci.osaka-u.ac.jp

自然科学研究機構基礎生物学研究所 クロマチン制御研究部門  
教授 中山 潤一(なかやま じゅんいち)  
TEL: 0564-55-7680 FAX: 0564-55-7684  
E-mail: jnakayam@nibb.ac.jp