

研究終了報告書

研究課題「均等分裂と還元分裂:染色体分配機構の統合的な解明」

研究期間：平成14年10月1日～

平成18年3月31日

渡邊嘉典

(東京大学分子細胞生物学研究所、教授)

1. 研究実施の概要

基本構想

生命の誕生に近い時代の生き物は、単純に自己複製を繰り返すことによって増殖していたと考えられる。原核生物がその名残であり、目立った進化を遂げることなく地球上に存在し続けてきた。一方、真核生物はその出現後まもなくして、二つの個体の遺伝情報を混合させる有性生殖機構およびそれに伴う減数分裂機構を獲得し、それによって爆発的な進化・多様化を成し遂げ、酵母からヒトに至る多種多様な生命を地球上に生み出してきた。注目すべきことは、有性生殖機構をもたない（あるいは進化の過程で失った）真核生物がほとんど見あたらないことである。ゲノム伝達機構のパラダイムシフトともいえる減数分裂の染色体分配機構の解明は、有性生殖機構の根幹の理解につながる生物学の最も重要な課題の一つであると考えられる。

体細胞分裂の有糸分裂が、複製した染色体（姉妹染色分体）を均等に分配する一回のいわゆる均等分裂であるのに対して、生殖細胞では染色体数を半減させるために減数分裂という特殊な分配様式をとっている。ヒトの細胞も酵母の細胞も、すべての核染色体は母方由来と父方由来の相同染色体の複数のペアから成るが、減数分裂前 DNA 合成を経た染色体は相同染色体どうしで対合をつくり、染色体腕部での組み換えさらにはキアズマの形成を誘導する。このキアズマが相同染色体間の接着力を生みだし、減数第一分裂中期にスピンドルの両極から伸びた動原糸の張力とのバランスを実現し、対合した相同染色体（二価染色体）が赤道面に正しく整列することができる（図1）。第一分裂後期に姉妹染色分体腕部の接着のみが解離され、キアズマを介した相同染色体間の結合が解除され、相同染色体の分配が起きる。このとき、姉妹染色分体の動原体部分の接着は解除されないために、姉妹染色分体は離れることなく細胞の同一極に移動する（図1）。この核分裂は還元分裂とよばれ、減数分裂特有の染色体分配機構として広く知られている。つづく減数第二分裂では、残留した動原体部分の接着を利用して、体細胞分裂と同じ機構で姉妹染色分体の分配が起き、結果として4つの半数体の配偶子がつくられる（図1）。

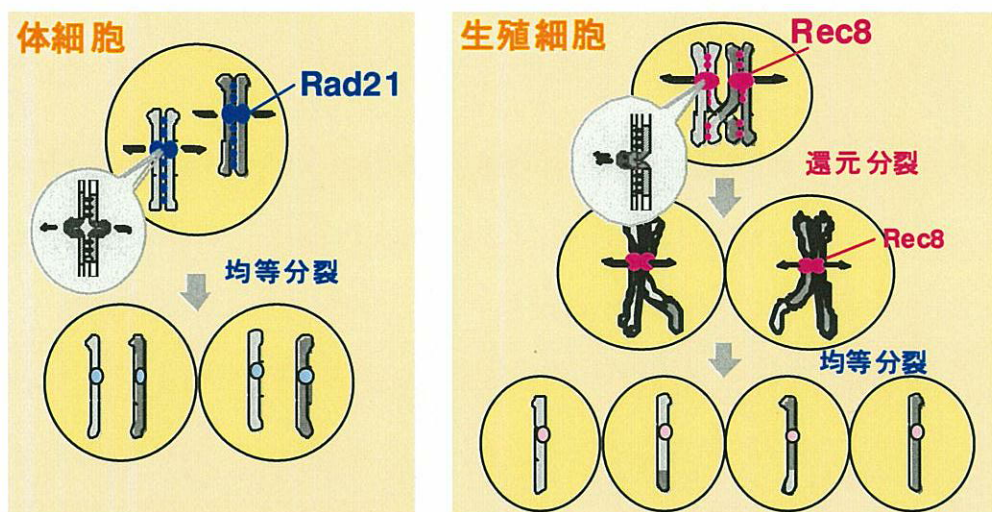


図1 体細胞で見られる均等分裂と、生殖細胞で見られる減数分裂では、染色体接着因子コヒーシンが異なる（それぞれRad21とRec8）。減数分裂の第一分裂で見られる、動原体の接着の保護および動原体の一方方向性結合が、均等分裂には見られない還元分裂の特徴的である。

近年我々は、減数分裂の染色体分配に染色体接着因子コヒーシン Rec8 が中心的な役割を果たしていることを見出した。rec8 遺伝子破壊株では減数第一分裂で姉妹動原体が両極のスピンドル微小管によって捕らえられ均等分裂が起きてしまうことから、動原体に局在する Rec8 が、姉妹動原体が同一方向からのスピンドル微小管によってのみ捕らえられること、さらには第一分裂で動原体の接着が分離しないようにつなぎ止めておく働きをしていると考えられた。本研究のねらいは、染色体接着因子コヒーシンと動原体因子の関連を明らかにすることにより、体細胞分裂で見られる均等分裂と、減数分裂で見られる還元分裂の違いを分子の言葉で記述することである。研究の進め方としては、分子遺伝学が駆使できる分裂酵母をもちいて、減数分裂のコヒーシン Rec8 と遺伝学的に相互作用する因子の同定を進める。動物細胞にその相同因子を見出した場合は、動物細胞での解析も展開し、保存性を検証する。

実施および研究成果

体細胞分裂のときは、染色体の全長にわたってコヒーシン Rad21 が分解される。これに対し、減数第一分裂では、染色体の腕部のコヒーシン Rec8 は切断されるが、セントロメアの Rec8 は切断をのがれ、減数第二分裂ではじめて切断される（図1）。このことは、減数第一分裂特異的に Rec8 の切断をセントロメアで守る因子が存在することを示

唆する。はじめに、そのような「Rec8 を分解から守る因子」の実態を解明することを目的に研究を行った。

減数分裂期に Rec8 を分解から守る因子は、減数分裂期の細胞に特異的に（あるいは多く）発現している可能性がある。体細胞分裂期に Rec8 を発現させても、分裂後期に Rec8 は分解を受け、姉妹染色分体の分離は正常に起きる。このような細胞に、減数分裂の細胞を用いて作成した cDNA ライブラリーをさらに導入して、Rec8 とともに発現することにより染色体の分配をブロックして細胞を殺してしまうような cDNA クローンを探索した。そのような性質をもつクローンとして Sgo1（日本語の守護神にちなんで shugoshin/シュゴシンと命名）を単離した。実際、Sgo1 を欠損した変異株では、減数第一分裂でセントロメアの Rec8 が消失し、第二分裂に先立ち姉妹染色分体が乖離してしまい、続く第二分裂でランダムな分配が見られた。本研究によって、減数分裂の研究で長い間なぞであったセントロメアのコヒーシンの分解を守る因子の同定が達成された。また出芽酵母でも、Sgo1 の機能の保存性を実験的に実証した。酵母のシュゴシン類似タンパク質の相同性を利用したより感度の高いデータベース検索の結果、他のほとんどの真核生物にシュゴシン様タンパク質が保存されていることを見いだした。特にその中でも、ショウジョウバエの MEI-S332 はシュゴシンとの機能的な相同性が示唆されたことから、シュゴシンは機能的にも高度に保存されたタンパク質である可能性が考えられた。そこで次に、ヒトのシュゴシン・ホモログ (hSgo1) の研究を展開することにした。

ヒトのシュゴシン相同遺伝子 hSgo1 の解析を行う目的で、hSgo1 に対する抗体を作製した。この抗体によるウエスタンブロットにより、増殖細胞で内在性の hSgo1 タンパク質の発現を確認することができた。さらに HeLa 細胞を免疫染色したところ、hSgo1 は体細胞分裂期においてセントロメアに局在していることが分かった。このことから、ヒトにおいてシュゴシンは減数分裂のみならず体細胞分裂期にも機能していることが示唆された。

哺乳細胞における体細胞分裂の前中期では、Scc1/Rad21 コヒーシンが染色体腕部からは解離されるのに対し、セントロメアでは解離から保護されることが知られている。RNAi 実験により hSgo1 の発現を抑制したところ、前中期にコヒーシンが染色体腕部のみならずセントロメアからも解離してしまい、その結果、姉妹染色分体間の接着が完全に失われてしまうことが判明した。このことから、hSgo1 は体細胞分裂においてセントロメアでコヒーシンの解離を保護する役割をもつことが判明し、その機能の保存性が明

確に示された。

還元分裂の染色体分配においては、姉妹動原体の接着の保護に加え、姉妹動原体が一方からのスピンドル微小管によって捕らえられるような特殊な制御が働いていると考えられる。我々は以前、コヒーシン Rec8 が姉妹動原体の一方方向性を確立する上で必須の役割を担っていることを示唆するデータを得ていた。しかし、体細胞分裂期に Rec8 を強制的に発現させても染色体の一方方向性は確立されず均等分裂が起きてしまうことから、動原体の一方方向性の確立には Rec8 に加え別の減数分裂特異的な因子も同時に働く必要があると推論した。そこで、Rec8 と協調して還元分裂の確立に働く新たな因子を探索するために、独自の遺伝学的スクリーニング系を構築し実施した。その結果、新規動原体因子 Moa1 (monopolar attachment) を単離することに成功した。moa1 破壊株では減数第一分裂で還元分裂ではなく均等分裂を行う細胞の割合が増加した。また、Moa1 に対する抗体を作成し、細胞を染色したところ、Moa1 は還元分裂が起きる減数第一分裂で特異的に発現してセントロメアに局在し、均等分裂が起きる減数第二分裂ではもはやセントロメアへの局在は見られないことが分かった。さらに、Chromatin Immunoprecipitation (ChIP) 法により、Moa1 の染色体上の局在領域を詳細に検討したところ、Moa1 はセントロメアの中央領域に特異的に局在することが分かった。また、免疫沈降実験および Yeast-two-hybrid 実験により Moa1 はコヒーシン Rec8 と直接相互作用することがわかった。これらの結果は、Moa1 が Rec8 と協調して、セントロメア中央領域で、動原体の一方方向性の確立において重要な役割を果たしていることを示唆した。

このモデルは、最終的に動原体の一方方向性は Rec8 による「セントロメア中央領域の接着活性」に依存していることを意味する。これを検証するために、セントロメアの中央領域でのみ Rec8 を特異的に不活性化する系を構築した。この系では、TEV プロテアーゼの認識配列を Rec8 に導入して、さらに TEV プロテアーゼを CENP-C ペプチドと融合させてセントロメア中央領域に特異的に局在化させた。実際、このような細胞ではセントロメア中央領域特異的に TEV プロテアーゼによる Rec8 の切断が起きた。この株で減数第一分裂の染色体分配を観察したところ、moa1 変異株と同一の表現型を示した。さらに、このとき Moa1 のセントロメア局在は正常であったことから、Moa1 が減数分裂において姉妹動原体の一方方向性を確立する機能は、コヒーシン Rec8 の「接着活性」を介して発揮されていることが明らかになった。これにより、「動原体接着による一方方向性モデル」の信憑性が裏付けられた。最近、植物でも還元分裂のときの動原体の一方方向性にコヒーシン Rec8 が本質的な働きをすることが示され、我々が分裂酵母で明らかにし

た機構が広く保存されている可能性が支持された。

以上、本研究では、還元分裂の本質的な制御機構である「セントロメアの接着保護機構」と「動原体の一方方向性確立機構」にそれぞれ特異的に関わるシュゴシン (Sgo1) と Moa1 タンパク質の同定に成功した。これらの因子の機能解析から、いずれもコヒーシン Rec8 との密接な関わりが明らかになった。すなわち、Sgo1 は還元分裂のときにセントロメアの Rec8 をセパレーズによる分解から保護し、Moa1 はセントロメア中央領域の Rec8 による接着機構を促進・補助する役割があることが明らかになった。これにより、本研究が始まる前におぼろげながら考えていた「還元分裂の確立には Rec8 が本質的な役割をしている」という概念を、より具現化することができた。本研究により、還元分裂の確立に本質的な役割をもつ新たな因子の単離および機能解析を通じて還元分裂の分子メカニズムの理解を大きく進展させることができたと考えられる。

2. 研究構想

本研究の目標は、染色体接着因子コヒーシンと動原体因子の関連を明らかにすることにより、体細胞分裂で見られる均等分裂と、減数分裂で見られる還元分裂の違いを分子の言葉で記述することである。研究の進め方としては、まずは分子遺伝学が駆使できる分裂酵母をもちいて、減数分裂のコヒーシン Rec8 あるいは体細胞分裂のコヒーシン Rad21 と遺伝学的に相互作用する因子の同定を進める。そのとき、常に両者の比較において研究を展開することにより、還元分裂と均等分裂の違いがあぶり出されるとともに、両分裂機構のより深い理解へとつながると考える。酵母を用いた系で基本因子を同定した後、動物細胞でその相同因子を同定し機能の保存性を検討する。

具体的な研究計画

1) 体細胞分裂によって増殖している細胞に Rec8 を強制的に発現させても、それだけでは還元分裂は誘導できない。一方、減数分裂期に Rec8 の代わりに Rad21 を強制的に発現させると、やはり還元分裂は確立されず、均等分裂が起きる。これらのことから、減数第一分裂期に Rec8 と協調的に機能する因子（この因子は Rad21 とは協調しないと考えられる）が、還元分裂の確立に必須であることが類推される。そのような因子の同定のために、Rec8 を強制発現した一倍体増殖細胞（この状態では均等分裂によって増える）に、減数分裂期の細胞から調製した cDNA ライブラリーを導入し、染色体分配が

均等分裂から還元分裂へとシフトする細胞を選別する。還元型の分裂を行う一倍体細胞は、複製した姉妹染色分体のペアを一方の細胞へ分配してしまうので、その反対の細胞はその染色体をまったく受け継がないことになり、そのような細胞は速やかに死に至る。この性質を利用して、Rec8 とともに発現したときにかぎり細胞を殺してしまうような因子を選別すれば、Rec8 と協調的に機能する還元分裂の制御因子を単離することが出来ると考える。

2) 分裂酵母の *rec8* 変異株では、減数第一分裂の還元分裂が均等分裂へとシフトしてしまう。*cdc2* 変異株を用いて減数分裂を誘導すると、減数第一分裂を行った後に減数第二分裂をスキップして二倍体の二つの胞子を形成し、いずれも増殖培地で出芽し生えることができる。このとき、*rec8* 変異を導入しておいて減数第一分裂を均等分裂にシフトさせても、その結果つくられる二つの胞子は二倍体細胞として生えることが出来る。ところが、同様の実験を一倍体細胞で行うと、*rec8* 変異型細胞では均等分裂ののちに二つの一倍体の胞子を形成し、それらの胞子は生えることが出来るが、還元型の分裂を行う *rec8*⁺細胞は、第一分裂で複製した姉妹染色分体のペアを一方の細胞へ分配してしまうので、その反対の細胞はその染色体を受け継がず、二つの胞子のいずれもほとんどの場合生えることが出来ない。この原理に基づき、*rec8* 変異と同様の表現型（一倍体細胞での胞子の生存率が高い）を示す新たな変異株の選別を進める。これにより、Rec8 と協調して還元分裂の確立に働く新たな因子の同定が期待される。

上記の計画に従って、研究を進めたところ、染色体接着を守るシュゴシンや動原体の一方方向性の確立に重要な働きを持つ Moa1 といった、還元分裂の確立に本質的な役割をもつ新たな因子が得られ、還元分裂の分子メカニズムの理解が飛躍的に進んだ。特に、シュゴシンは酵母からヒトに至る真核生物で広く保存されたタンパク質で、動物におけるその機能の保存性を調べる方向へと研究が発展した。

3. 研究内容

3. 1 “コヒーシンがセントロメアの方向性を規定していることの証明”

(1) 体細胞分裂の均等分裂および減数第一分裂の還元分裂の分配様式の確立には、それぞれの時期に働く染色体接着因子コヒーシン Rad21 および Rec8 の機能に依存している。しかし、Rec8 に欠損をもつ変異株では、減数第一分裂がランダムではなく比較的正確な均等分裂を行う。この均等分裂を保証する機構を明らかにする目的で、本

研究を行った。

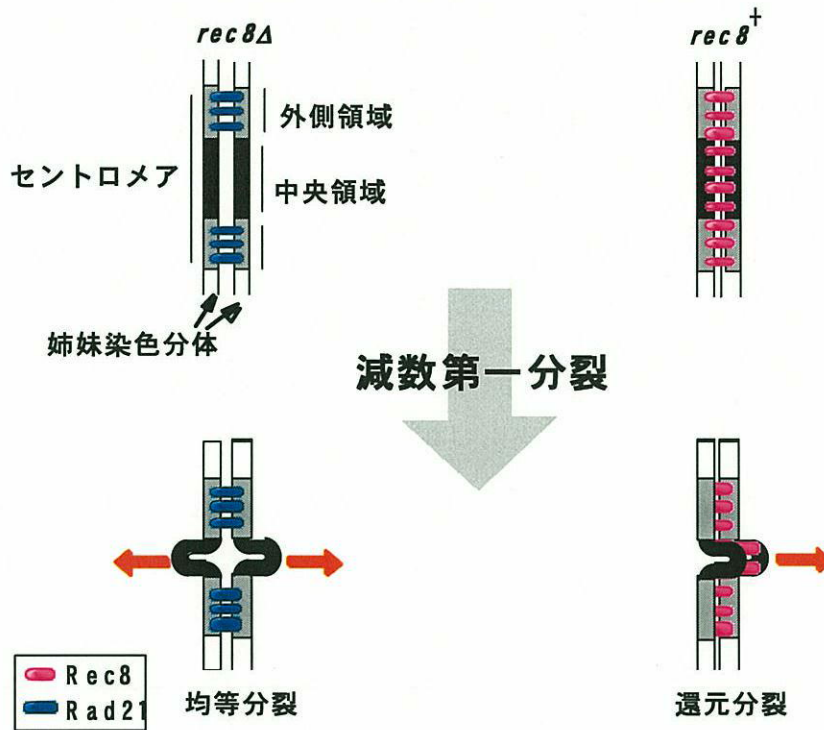


図2 動原体部位の構造のモデル図

Rec8およびRad21の局在の違いと還元分裂および均等分裂の分裂様式の違いから、減数第一分裂における姉妹染色分体の挙動（同一極の方向へ移動する）の決定に、セントロメアに局在するRec8が関与している可能性が考えられる。*rec8*破壊株では、残存しているRad21がセントロメアのouter regionに局在し、均等分裂を保証していることが示唆された。よって還元分裂の確立はRec8特異的なセントロメアの機能に依存していると考えられる。

分裂酵母のセントロメアには共通した構造が存在し、中央領域と、その両側に存在する繰返し配列を持つ外側領域とに区別される（図2）。体細胞分裂期の細胞でRad21についてCHIP (chromatin immunoprecipitation)法を用いてその染色体局在を調べたところ、セントロメアの外側領域に強い局在が見られた。次に、同調的に減数分裂を誘導してRec8についてCHIP解析を行ったところ、Rec8は外側領域に加えて中央領域にも強い局在が見られた。これらの結果より、減数分裂過程でRec8が特異的に中央領域に作用して姉妹動原体の方向性を制御している可能性が示唆された。

*rec8*破壊株で、内在性のRad21の減数分裂期における挙動を解析した。すると、*rec8*破壊株でのみ、Rad21がセントロメアの外側領域に局在することが判明した。さらに遺伝解析により、この内在性のRad21が*rec8*破壊株の均等型の分配を保証していること

が確かめられた。(図 2)。

(2)本研究により、減数第一分裂に見られる姉妹動原体の一方方向への配向は Rec8 の特性に依存しており、Rad21 が局在すると動原体が二方向性になることが明らかになった。これにより、コヒーシンが動原体の方向性を規定する因子あることが確定された。本成果は、*Mol. Cell. Biol.* 23, 3965-3973 (2003)に論文として発表した。このような動原体の方向性をコヒーシンが規定しているというモデルは、我々独自のものであり、類似研究が進んでいる出芽酵母でもこのような結果はまだ報告されていない。

3. 2 “減数分裂コヒーシンのセントロメアと染色体腕部の機能の分離”

(1)減数分裂期の染色体では、腕部とセントロメア部分で接着の制御および役割が異なることが予想されているが、その分子の実態は不明である。本研究では、減数分裂期に発現する染色体接着因子コヒーシンのサブユニットが複数あることに着目し、それらが染色体の腕部と動原体部分で使い分けられている可能性を検討した。

減数分裂期のコヒーシン Rec8 のパートナーとして、Psc3 と Rec11 が想定され、免疫染色法により、ともに減数分裂期に Rec8 のパートナーとして発現していることが分かった。さらに、Psc3 および Rec11 タンパク質の染色体上での局在を ChIP 法により詳細に調べた結果、それぞれ染色体のセントロメア領域および腕部で、Rec8 と共局在することが分かった。次に、Psc3 と Rec11 をそれぞれ減数分裂期に特異的に不活性化することにより、これらのコヒーシンの機能がどのように影響を受けるか調べた。その結果、Psc3 を不活性化すると動原体の方向性の制御に異常が見られ、Rec11 を不活性化すると遺伝子組み換えおよびキアズマの形成といった腕部の機能のみに欠損が見られることが分かった。さらに、ヘテロクロマチンの役割を調べる過程で、セントロメアの側近領域でヘテロクロマチン形成に依存して濃縮される Rec8-Psc3 が、減数第一分裂におけるセントロメアの接着の維持に必須の役割をもつことが強く示唆された (図 3)。

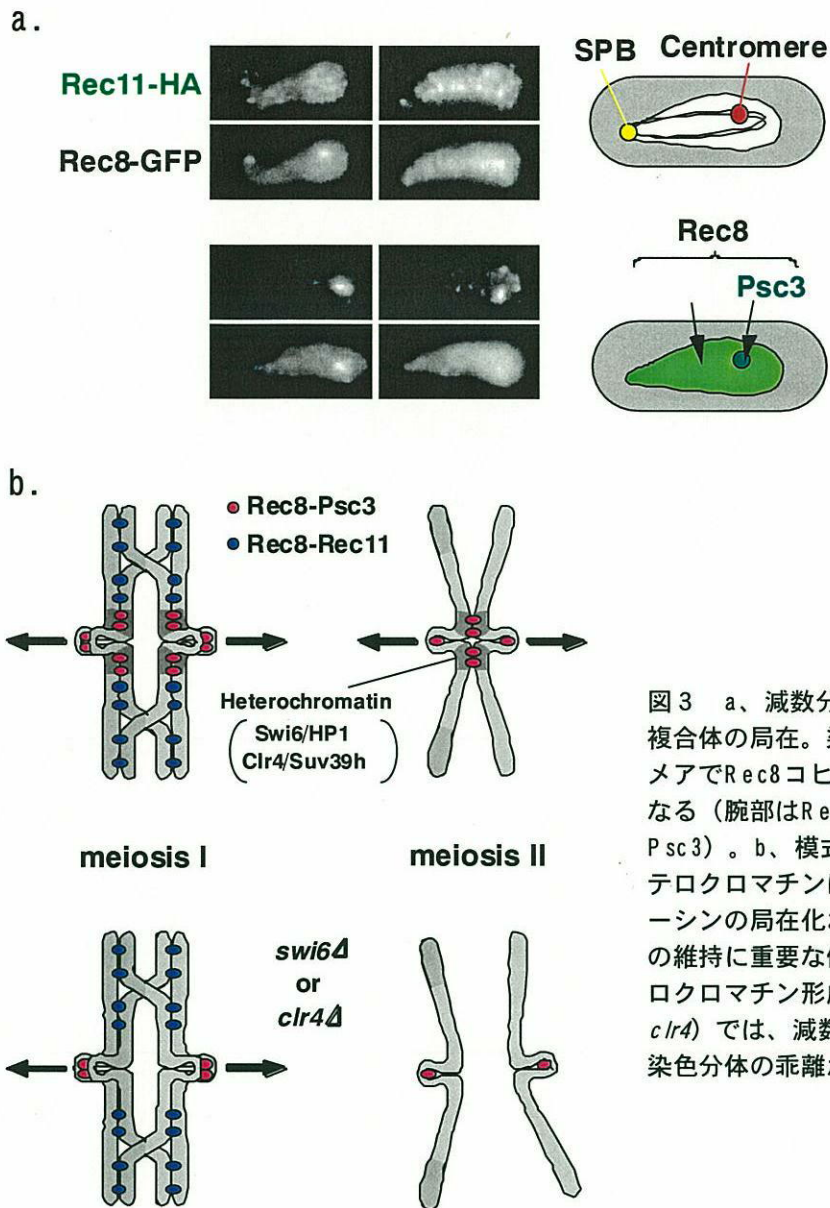


図3 a、減数分裂期のRec8コヒーシ
ン複合体の局在。染色体の腕部とセントロ
メアでRec8コヒーシンのパートナーが異
なる（腕部はRec11、セントロメアは
Psc3）。b、模式図。セントロメアのヘ
テロクロマチンは、セントロメアのコヒ
ーシンの局在化および第一分裂後の接着
の維持に重要な働きをもつ。実際、ヘテ
ロクロマチン形成不全変異株（*swi6Δ*、
clr4Δ）では、減数第二分裂に先立ち姉妹
染色分体の乖離が起きてしまう。

(2) 減数分裂期の染色体では、セントロメアおよび腕部のコヒーシン複合体が異なる成分からなり、それぞれ特異的な機能を果たしていることが明らかになった。また減数第一分裂で、セントロメアの側近領域のRec8はセントロメアの接着を維持し、セントロメアの中央領域のRec8は動原体の同一方向性を規定する役割を持つことが強く示唆された(図3)。これにより、セントロメアでのコヒーシンの役割分担がより明確になり、この後発展させたセントロメア接着および動原体の方向性の制御因子の単離へ向けて強い研究の方向づけができた。本成果は、*Science* 300, 1152-1155 (2003)に論文として発表した。

3. 3 “減数分裂の染色体分配が Rec8 の分解によってトリガーされていることの証明”

(1) 体細胞分裂では、分裂中期から後期にかけてコヒーシンのサブユニット Rad21 がセパレーズによって切断を受けることにより、染色体分配がトリガーされる。減数分裂では、染色体腕部とセントロメアの Rec8 が段階的に消失してそれぞれ第一分裂および第二分裂が起きることから、Rec8 のセパレーズによる切断がこれらの分裂をトリガーしている可能性が疑われた。そこで、この可能性を検証した。

セパレーズの温度感受性変異株を用いて、制限温度下で減数分裂を誘導することによりセパレーズを不活性化し、減数分裂の進行を調べた。その結果、Rec8 の減数第一分裂における分解が起きず、さらに相同染色体の分離が阻害された。一方、アミノ酸配列および分子遺伝学的解析から Rec8 におけるセパレーズの標的配列を 2 カ所同定した。これらの標的配列に変異を入れた非切断型の Rec8 (Rec8-RDRD) を野生型 Rec8 の代わりに発現させると、Rec8 の分解とともに減数第一分裂の相同染色体の分離が阻害された。さらにこのとき、Rec8 の染色体腕部のパートナー (Rec11) を不活性化すると減数第一分裂の相同染色体の分離が起き、さらにセントロメアのパートナー (Psc3) を不活性化すると第二分裂の姉妹染色分体の分離が見られた。

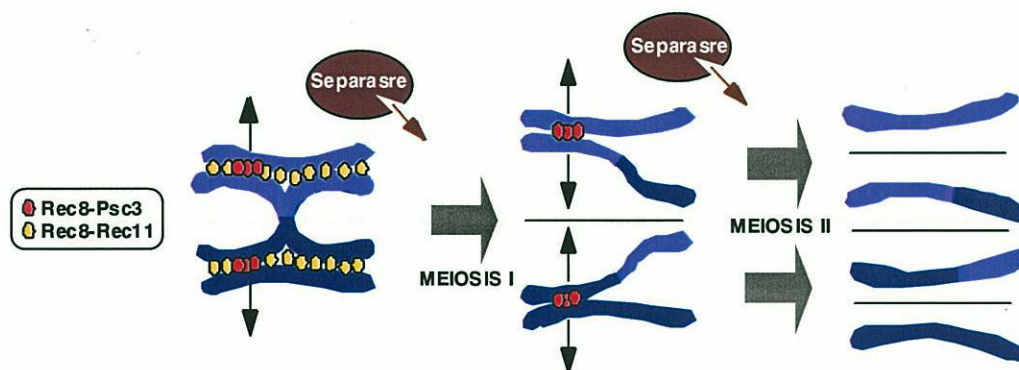


図4 減数第一分裂のときは、染色体の腕部のコヒーシンがセパレーズにより切断され相同染色体が分かれ、第二分裂のときにはセントロメアのコヒーシンが切断を受け姉妹染色分体が分かれる。

(2) Rec8 がセパレーズによって切断されること、およびその切断が減数分裂の染色体分配のトリガーになっていることを明らかにした。特に、減数第一分裂のみならず、減数第二分裂の進行にセントロメアでの Rec8 の切断が必要であることを示したことは、すべての生き物で初めてのケースになる (図 4)。本研究により、減数第一分裂でセントロメアの接着が守られる分子機構が、コヒーシンのセパレーズからの切断の保護であることが強く示唆された。本成果は、*EMBO J.* 22, 5643-5653 (2003) に論文として発表

した。

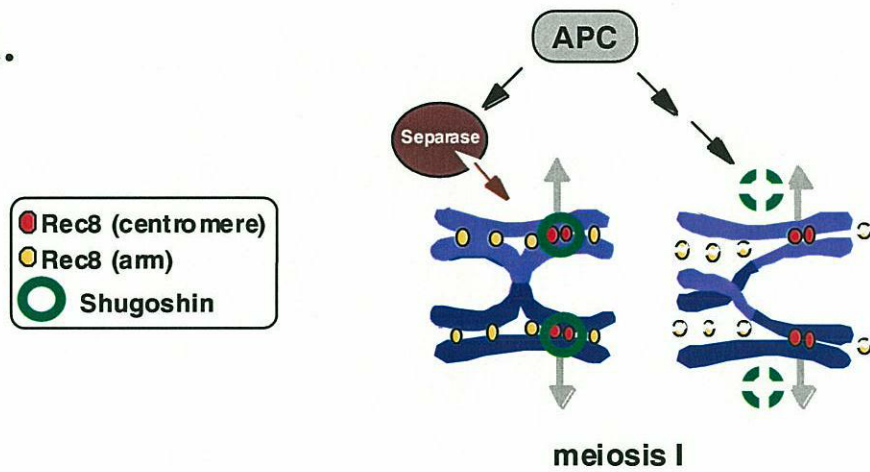
3. 4 “減数第一分裂にセントロメアの Rec8 コヒーシンの分解を守る因子の単離と解析”

(1)体細胞分裂のときは、染色体の全長にわたってコヒーシン Rad21 が分解される。これに対し、減数第一分裂では、染色体の腕部のコヒーシン Rec8 は切断されるが、セントロメアの Rec8 は切断をのがれ、減数第二分裂ではじめて切断される。このことは、減数第一分裂特異的に Rec8 の切断をセントロメアで守る因子が存在することを示唆する。本研究では、そのような「Rec8 を分解から守る因子」の実態を解明することを目的とした。

減数分裂期に特異的に Rec8 を分解から守る因子は、減数分裂期の細胞に特異的に（あるいは多く）発現している可能性がある。そこで、減数分裂期にある細胞から mRNA を調整して、cDNA ライブラリーを作成した。体細胞分裂期に Rec8 を発現させても、分裂後期に Rec8 は分解を受け、姉妹染色分体の分離は正常に起きる。このような細胞に、作成した cDNA ライブラリーをさらに導入して、Rec8 とともに発現することにより染色体の分配をブロックして細胞を殺してしまうような cDNA クローンを探索した。そのような性質をもつクローンとして Sgo1（日本語の守護神にちなんで shugoshin/シュゴシンと命名）を単離した。実際、Sgo1 を欠損した変異株では、減数第一分裂でセントロメアの Rec8 が消失し、第二分裂に先立ち姉妹染色分体が乖離してしまった。その結果、第二分裂でランダムな分配が見られた。

(2)本研究によって、減数分裂の研究で長い間なぞであったセントロメアのコヒーシンの分解を守る因子の同定が達成された。また出芽酵母でも、Sgo1 の機能の保存性を実験的に実証した。酵母のシュゴシン類似タンパク質の相同性を利用したより感度の高いデータベース検索の結果、他のほとんどの真核生物にシュゴシン・タンパク質が保存されていることを見いだした（図5）。特にその中でも、ショウジョウバエの MEI-S332 はシュゴシンとの機能的な相同性が示唆されたことから、シュゴシンは機能的にも高度に保存されたタンパク質である可能性が高い。本成果は、*Nature* 427, 510-517 (2004) に論文として発表した。

a.



b.

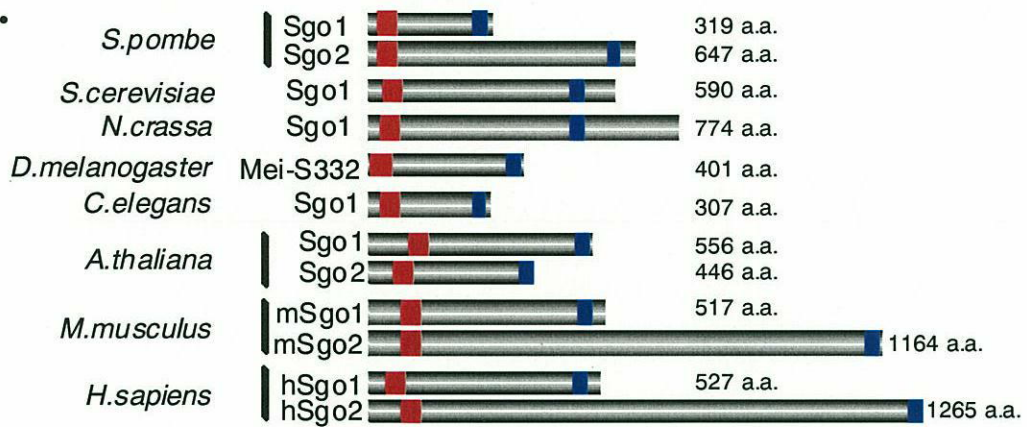


図5 a、減数第一分裂のときは、セントロメアのコヒーシンRec8はシュゴシンによって守られ、セパレーズによる切断を免れる。その後、シュゴシンは第一分裂後期に分解を受け消失する。b、シュゴシンは真核生物に広く保存されたタンパク質である。

3. 5 “染色体上のコヒーシン結合領域の同定”

(1) 出芽酵母を除いて、染色体上のコヒーシンの局在領域が研究されておらず、コヒーシンの一般的な局在機構がよく分かっていない。分裂酵母の体細胞分裂型のコヒーシン Rad21 と減数分裂型のコヒーシン Rec8 の染色体上での局在場所を、第二染色体および第三染色体において詳細に調べた。方法としては、最近、東京工業大学の白髭克彦博士らによって開発された染色体全長を解析する ChIP 法を用いて、共同研究として進めた。

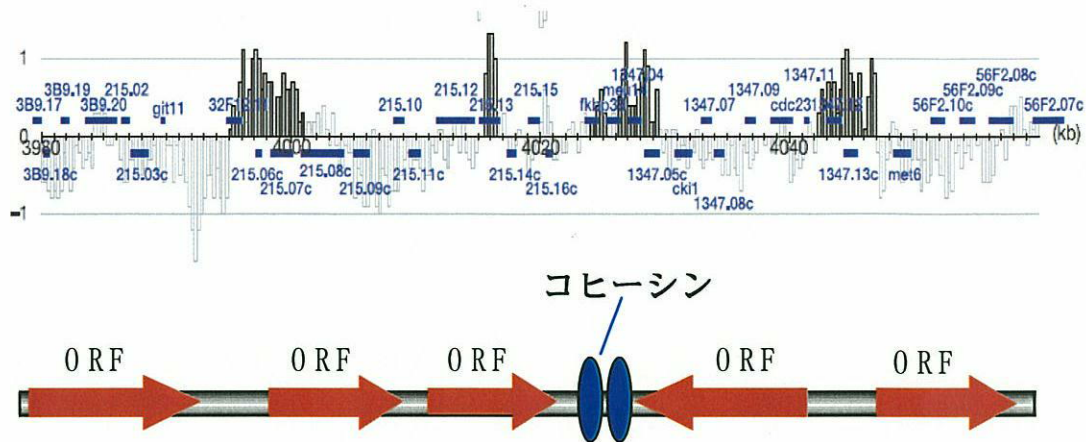


図6 a、コヒーシンRad21の染色体上の局在の一例。左側からの転写（上段のORF）と右側からの転写（下段のORF）がぶつかる領域にコヒーシが多く存在する。b、コヒーシは、染色体DNA上で転写がぶつかる領域に局在する（模式図）。

(2) 分裂酵母のコヒーシン Rad21 および Rec8 の局在部位は、セントロメアを除いてほとんどが共通しており、染色体上に広く分布することが分かった。その部位を、遺伝子のORFと比較することにより、コヒーシンの局在は転写が反対方向からぶつかる領域に特異的に見られることが分かった（図6）。この結果は、英国の Frank Uhlman 博士と東工大の白髭克彦博士らとの共同研究として得られたもので、同時に解析された出芽酵母の結果と一致する。また、出芽酵母の系で、実際に転写がコヒーシンの局在を押し出すことにより、結果的に転写のぶつかる領域へ蓄積させることが示された。本成果は、共同研究として、*Nature* 430, 573-578 (2004)に論文として発表した。

3. 6 “ヒトシュゴシンの体細胞分裂期の役割と、その制御機構の解析”

(1) ヒトのシュゴシン相同遺伝子 hSgo1 の解析を行う目的で、hSgo1 の一部を大腸菌に発現させ、そのタンパク質をウサギに注射することにより hSgo1 に対する抗体を作成した。これらの抗体は、ウェスタンブロットにより、増殖細胞とともに内在性の hSgo1 タンパク質の発現を確認できた。このことは、分裂酵母 Sgo1 が生殖細胞特異的に発現していた観察結果と異なる。

hSgo1 特異的抗体で HeLa 細胞を免疫染色したところ、hSgo1 は体細胞分裂期においてセントロメアに局在していることが分かった（図7）。このことから、ヒトにおいてシュゴシンは減数分裂のみならず体細胞分裂期にも機能していることが示唆された。

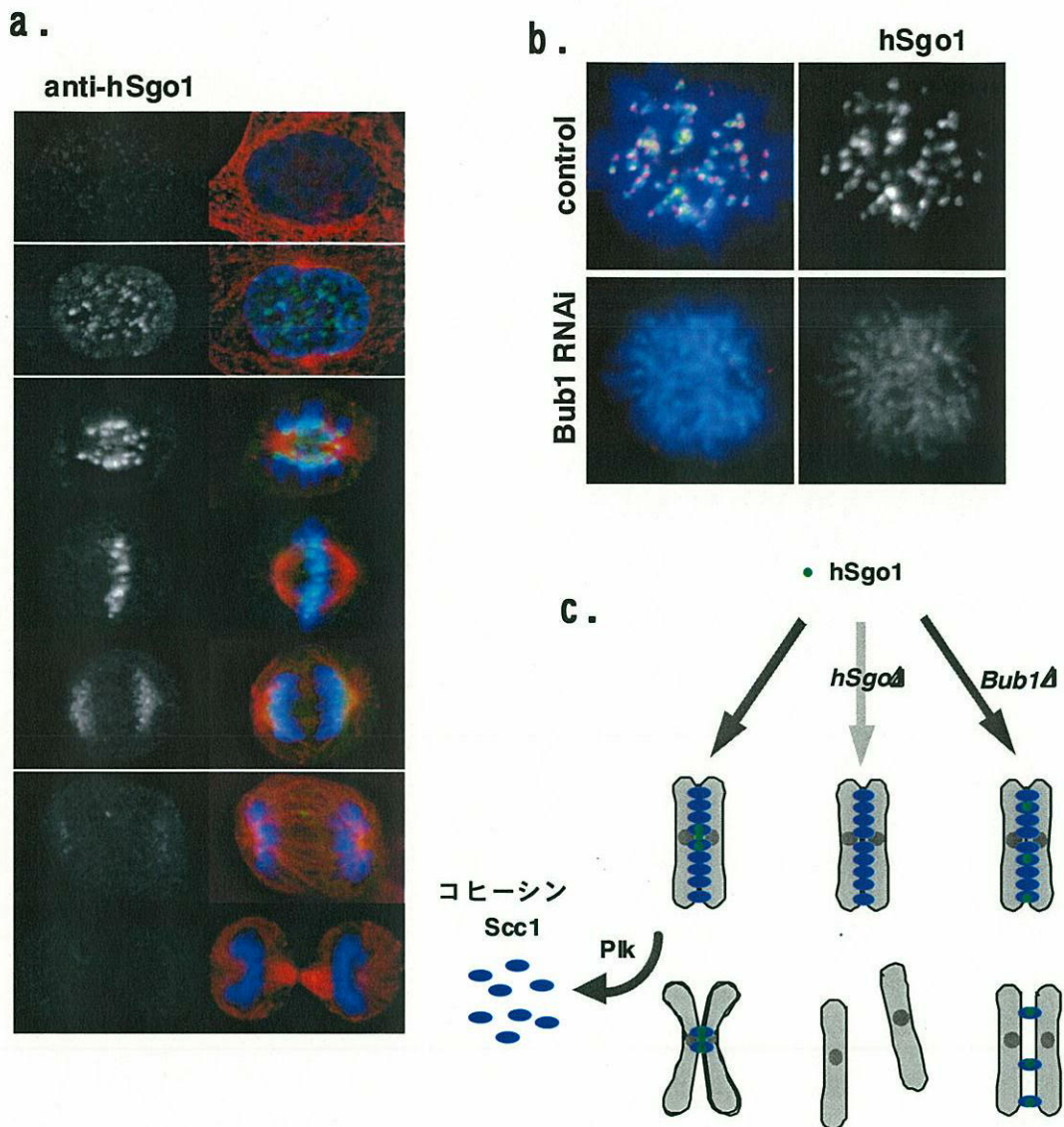


図7 a、HeLa細胞で、シュゴシンhSgo1およびhSgo2は、分裂中期にセントロメアに局在する。b、HeLa細胞でBub1を抑制すると、Sgo1の局在がセントロメアから消失し、染色体全体に弱く局在ようになる。c、模式図。hSgo1は、分裂前期においてセントロメアでコヒーシンの乖離を守る働きがあり、Bub1はhSgo1をセントロメアへ特異的に局在化する役割をもつ。

哺乳細胞における体細胞分裂の前中期では、Scc1/Rad21 コヒーシンが染色体腕部からは解離されるのに対し、セントロメアでは解離から保護されることが知られている。RNAi 実験により hSgo1 の発現を抑制したところ、前中期にコヒーシンが染色体腕部のみならずセントロメアからも解離してしまい、その結果、姉妹染色分体間の接着が完全

に失われてしまうことが判明した。このことから、hSgo1 は体細胞分裂においてセントロメアでコヒーシンの解離を保護する役割をもつことが明らかになった (図7)。

先に我々は、分裂酵母においてシュゴシンが Bub1 に依存して局在することを見出していた。そこで、Bub1 を RNAi した HeLa 細胞で hSgo1 の局在を観察したところ、hSgo1 はセントロメア特異的な局在を失い、かわりに染色体全体に渡って弱く局在していた。これらの細胞の前中期における染色体を観察すると、セントロメアにおける接着が弱くなり、一方で腕部においては接着が解離されなくなっていた。これらの細胞にさらに hSgo1 を RNAi するとこれらの接着が完全に解離されることから、Bub1 RNAi 細胞では、染色体腕部に誤って局在した hSgo1 がコヒーシンを解離から保護していると考えられる (図7)。

(2)以上の解析により、配列から予測したヒトのシュゴシン類似タンパク質 hSgo1 が、セントロメアのコヒーシンを保護する働きがあることが分かり、機能的にも酵母のシュゴシンと保存性があることが強く示唆された。また、ヒト Bub1 の RNAi の実験から、Bub1 は hSgo1 の局在を制御することで、姉妹染色分体間の接着の保護がセントロメア特異的に起こるように制御していることが分かった。これらの解析結果は、ヒトの細胞の染色体分配の制御機構を理解する上で、重要な基盤となる発見といえる。本成果は *Cur Biol.* 430, 573-578 (2004)に論文として発表した。

3. 6 “動原体の一方向性の確立に必須の働きをするセントロメアタンパク質 Moa1 の単離と解析”

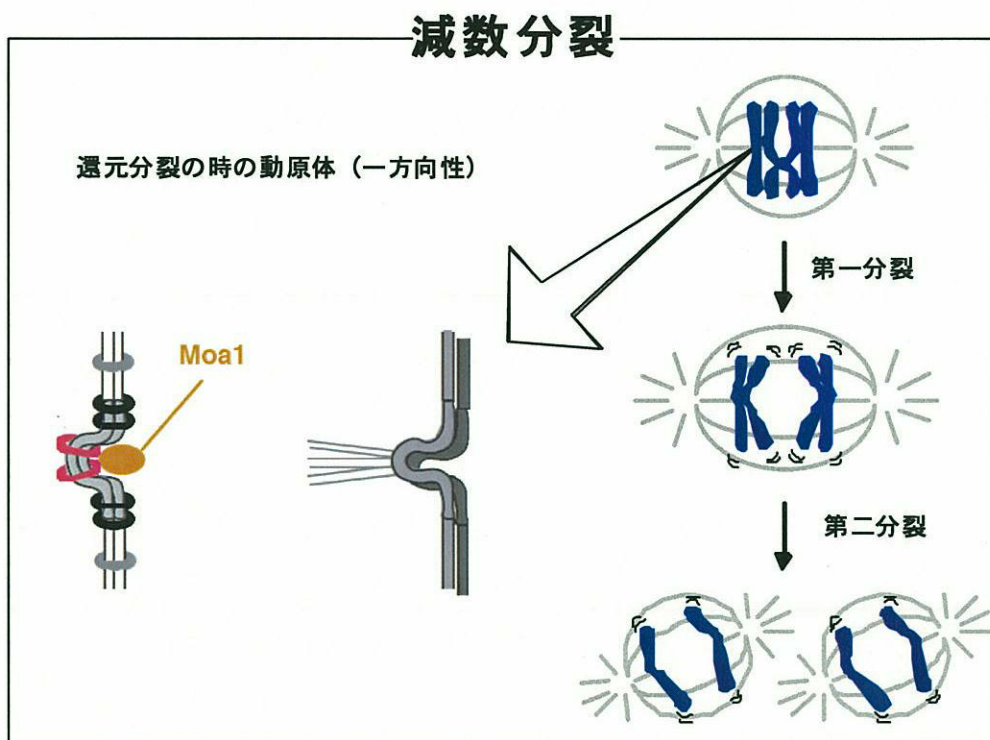
(1) 体細胞分裂のときはコヒーシン Rad21 が、減数分裂のときはコヒーシン Rec8 がそれぞれ働き、減数分裂のときに Rec8 の代わりに無理矢理 Rad21 を働かせると、還元型の分配様式が均等型の分配様式へとシフトしてしまうことを示した。Rad21 および Rec8 はほとんどすべての真核生物で保存されたタンパク質であり、最近別のグループの植物の Rec8 変異株の研究からも、我々の発見の保存性が支持され、その重要性が注目されている。これらのことは、Rec8 が姉妹動原体の一方向性を確立する上で必須の役割を担っていることを意味する。しかし、体細胞分裂期に Rec8 を発現させても染色体の一方向性は確立されず、均等分裂が起きてしまうことから、動原体の一方向性の確立には Rec8 に加え別の減数分裂特異的な因子も同時に働く必要があることが示唆された。Rec8 と協調して還元分裂の確立に働く新たな因子を探索するために、独自の遺伝学的スクリーニング系を構築した。スクリーニングの結果、予想通りコヒーシン *rec8*

遺伝子およびコヒーシン関連遺伝子 (*dcc1*, *ctf18*, *pds5*) の変異が得られた。このことは、動原体の一方向性を決める機構に染色体接着が直接関わることを強く示唆している。さらにこのスクリーニングで、これらの因子に加えて新規因子 Moa1 (monopolar attachment) が単離された。*moa1* 破壊株では減数第一分裂で還元分裂ではなく均等分裂を行う細胞の割合が増加した。さらに組み換え反応に欠損を生じる変異を導入した *moa1 rec12* 二重変異株では、全ての細胞で均等型の分配が観察された (ちなみに、*rec12* 破壊株単独ではほとんどの細胞で還元型染色体分配が観察されることが示されている)。また、Moa1 に対する抗体を作成し、細胞を染色したところ、Moa1 は還元分裂が起きる減数第一分裂に特異的に発現してセントロメアに局在し、均等分裂が起きる減数第二分裂ではもはやセントロメア局在は見られないことが分かった。さらに、Chromatin Immunoprecipitation (ChIP) 法により、Moa1 の染色体上の局在領域を詳細に検討したところ、セントロメアの中央領域に特異的に局在することが分かった。また、免疫沈降実験および Yeast-two-hybrid 実験により Moa1 はコヒーシン Rec8 と直接相互作用することがわかった。これらの結果は、Moa1 が Rec8 と協調して、セントロメア中央領域で、動原体の一方向性の確立において重要な役割を果たしていることを示唆した。

さらに、Moa1 の作用機序を調べるために、Moa1 のセントロメア局在化機構を調べた。その結果、Moa1 の局在は Rec8 に依存しないが、保存された動原体タンパク質 CENP-C に依存すること、さらにその局在は DNA 複製の進行に依存することが分かった。逆に、*moa1* 破壊株での Rec8 の局在を調べたところ、意外なことに、Rec8 の局在がセントロメア中央領域で特異的に上昇することが分かった。さらに、この上昇は DNA 複製の進行に依存することが判明した。このことから、以下のようなモデルを考えた。Moa1 は CENP-C に依存してセントロメアに局在し、その領域で Rec8 と相互作用してセントロメア中央領域の DNA 複製にカップルした染色体接着を確立する機能をもつ。この接着に依存して、セントロメア中央領域が同一方向へ配向して、一方向性の動原体が形成されるというものである (図 8)。*moa1* 変異株で Rec8 の局在がセントロメア中央領域で倍加したのは、この領域の接着が欠損したために姉妹セントロメアが開いて、それぞれの DNA 鎖にコヒーシン Rec8 が局在したためと考えられる。すなわち、セントロメア中央領域は、Moa1 という特異的な因子がないと Rec8 に依存した接着が確立 (あるいは維持) されないというモデルである。

このモデルは、最終的に動原体の一方向性は Rec8 による 'セントロメア中央領域の接着活性' に依存していることを意味する。これを検証するために、セントロメアの

中央領域でのみ Rec8 を特異的に不活性化する系を構築した。この系では、TEV プロテアーゼの認識配列を Rec8 に導入して、TEV プロテアーゼを CENP-C ペプチドと融合させてセントロメア中央領域に特異的に局在化させた。実際、このような細胞ではセントロメア中央領域特異的に TEV プロテアーゼによる Rec8 の切断が起きた。この株で減数第一分裂の染色体分配を観察したところ、*moa1* 変異株と同一の表現型を示した (図 8)。さらに、このとき Moa1 の局在は正常であったことから、Moa1 が減数分裂において姉妹動原体の一方方向性を確立する機能は、コヒーシン Rec8 の‘接着活性’を介して発揮されていることが強く示唆された。

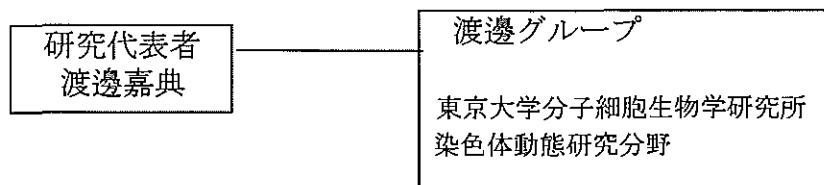


(2) 本研究により、Moa1 が減数分裂において姉妹動原体の一方方向性の制御において、Rec8 の機能を補助し、セントロメア中央領域の接着を確立することにより、動原体が同一方向へ向くようにしていると考えられた (図 8)。これにより、3. 1 で示唆した「動原体接着による一方方向性モデル」の信憑性が裏付けられた。本成果は *Cell* 123, 803-817 (2005) に論文として発表した。最近、植物でも還元分裂のときの動原体の一方方向性にコ

ヒーシン Rec8 が本質的な働きをすることが示され、我々が分裂酵母で明らかにした機構が広く保存されている可能性が支持された。

4. 研究実施体制

(1) 体制



還元分裂に機能する新規因子の遺伝解析を担当

(2) メンバー表

① 渡邊グループ (テーマ別)

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
渡邊嘉典	東京大学分子細胞生物学研究所染色体動態研究分野	教授	総括	平成 14 年 10 月 ～18 年 3 月
北島智也	東京大学分子細胞生物学研究所染色体動態研究分野	助手	シュゴシンの単離、機能解析	平成 14 年 10 月 ～18 年 3 月
田中晃一	東京大学分子細胞生物学研究所染色体動態研究分野	助手	CENP-C の機能解析	平成 16 年 9 月～ 18 年 3 月
Silke Hauf	東京大学分子細胞生物学研究所染色体動態研究分野	HFSP 研究員	オーロラキナーゼの機能解析	平成 15 年 11 月 ～16 年 6 月
作野剛士	東京大学分子細胞生物学研究所染色体動態研究分野	SORST 研究員	シュゴシンの機能解析	平成 16 年 4 月 ～18 年 3 月
石黒啓一郎	東京大学分子細胞生物学研究所染色体動態研究分野	日本学術振興会特別研究員	シュゴシンの機能解析	平成 17 年 5 月～ 18 年 3 月
横林しほり	東京大学分子細胞生物学研究所染色体動態研究分野	大学院生 SORST 研究員	Moa1 の単離、機能解析	平成 14 年 10 月 ～18 年 3 月
川島茂裕	東京大学分子細胞生物学研究所染色体動態研究分野	大学院生	シュゴシンの機能解析	平成 14 年 10 月 ～18 年 3 月
野中信宏	東京大学大学院理学系研究科	大学院生	CENP-C の機能解析	平成 14 年 10 月 ～16 年 3 月
秋吉文吾	東京大学分子細胞生物学研究所染色体動態研究分野	研究生	Moa1 の機能解析	平成 14 年 10 月 ～16 年 8 月

加々美綾乃	東京大学分子細胞生物学研究所染色体動態研究分野	大学院生 SORST 研究員	Moal の機能解析	平成 17 年 4 月～ 18 年 3 月
塚原達也	東京大学分子細胞生物学研究所染色体動態研究分野	大学院生	動原体一方向性因子の検索	平成 17 年 4 月～ 18 年 3 月
安藤泰斗	東京大学分子細胞生物学研究所染色体動態研究分野	大学院生	ヒトのシュゴシンの機能解析	平成 17 年 4 月～ 18 年 3 月
Hui Li Chang	東京大学分子細胞生物学研究所染色体動態研究分野	大学院生	CENP-C の機能解析	平成 17 年 4 月～ 18 年 3 月
前川瑞恵	東京大学分子細胞生物学研究所染色体動態研究分野	研究補助員	事務補助	平成 16 年 5 月～ 18 年 3 月

5. 研究期間中の主な活動

(1) ワークショップ・シンポジウム等

該当無し

(2) 招聘した研究者等

氏名 (所属、役職)	招聘の目的	滞在先	滞在期間
Silke Hauf (Research Institute of Molecular Pathology, Post doctoral research fellow)	研究員採用のインタビュー	東京大学大学院理学系研究科生物化学教室	平成 15 年 5 月 26 日から平成 15 年 5 月 30 日

6. 主な研究成果

(1) 論文発表 (国内 12 件、海外 14 件)

原著論文 7 件 欧文総説 7 件 和文総説 12 件 (主要論文に○印)

原著論文

- ① Kitajima, S. T., Yokobayashi, S., Yamamoto, M. and Watanabe, Y. Distinct functions and compositions of meiotic cohesin complexes. *Science*, 300, 1152-1155 (2003).
2. Yokobayashi, S., Yamamoto, M. and Watanabe, Y. Cohesins determine the attachment manner of kinetochores to spindle microtubules at meiosis I in fission yeast. *Mol. Cell. Biol.*, 23, 3965-3973 (2003).
- ③ Kitajima, S. T., Miyazaki, Y., Yamamoto, M. and Watanabe, Y. Rec8 cleavage by separase is required for meiotic nuclear divisions in fission yeast. *EMBO J.*, 22, 5643-5653 (2003).
- ④ Kitajima, S. T., Kawashima, S. A. and Watanabe, Y. The conserved kinetochore protein shugoshin protects centromeric cohesion during meiosis. *Nature*, 427,

510-517 (2004).

- ⑤ Lengronne, A., Katou, Y., Yokobayashi, S., Mori, S., Kelly, G., Itoh, T., Watanabe, Y., Shirahige, K. and Uhlmann, F. Cohesin relocation from sites chromosomal loading to places of convergent transcription. *Nature*, 430, 573-578 (2004).
- ⑥ Kitajima, T. S., Hauf, S., Ohsugi, M., Yamamoto, T., and Watanabe, Y. Human Bub1 defines the persistent cohesion site along mitotic chromosome by affecting shugoshin localization. *Curr. Biol.*, 15, 353-359 (2005).
- ⑦ Yokobayashi, S. and Watanabe, Y. The kinetochore protein Moal enables cohesion-mediated monopolar attachment at meiosis I. *Cell*, 123, 803-817 (2005).

総説

欧文

1. Watanabe, Y. Monopolar Attachment By Polo. *Nature Cell Biol.*, 5, 379-382 (2003).
2. Watanabe, Y. Modifying sister chromatid cohesion for meiosis. *J. Cell Sci*, 117, 4017-4023 (2004).
3. Kitajima, S. T., Watanabe, Y. Shugoshin protects cohesin complexes at centromeres. *Philos. Trans. Roy. Soc. B.*, 360, 515-521 (2005).
4. Watanabe, Y. The importance of being Smc5/6. *Nature Cell Biol.* 7, 329-331 (2005).
- ⑤ Watanabe, Y. Sister chromatid cohesin along arms and at centromeres. *Trends Genet.*, 21, 405-412 (2005).
- ⑥ Hauf, S. and Watanabe, Y. Kinetochore orientation in mitosis and meiosis. *Cell*, 119, 317-327 (2004).
- ⑦ Watanabe, Y. Shugoshin: guardian spirit at the centromere. *Curr. Opin. Cell Biol.* 17, 590-595 (2005).

和文

1. 渡邊嘉典：減数分裂における DNA 複製と染色体分配のつながり
「細胞工学」22, 262-266 (2003)
2. 北島智也、渡邊嘉典：減数分裂における染色体分配のメカニズム
「実験医学」21, 113-118 (2003)
3. 川島茂裕、渡邊嘉典：DNA 複製から染色体の接着・分配へ
「わかる実験医学シリーズ DNA 複製・修復がわかる」101-105 (2004)
4. 北島智也、渡邊嘉典：保存された動原体タンパク質シュゴシン (守護神)
は 減数分裂において姉妹動原体間の接着を保護する
「実験医学」22(7), 959-961 (2004)
5. 横林しほり、渡邊嘉典：酵母における減数分裂の染色体分配制御
クロマチンと遺伝子機能制御 堀越正美編

- (シュプリンガー・フェアラク東京株式会社) p215-224(2003)
6. 野中信宏、渡辺嘉典：細胞分裂中期の染色体形成におけるコンデンシンとコヒーシンの作用機序 「実験医学」 21(10), 1372-1373 (2003)
 7. 秋吉文悟、渡辺嘉典：減数分裂期におけるセントロメア機能 「蛋白質 核酸 酵素」 49(12), 2005-2010(2004)
 8. 横林しほり、渡辺嘉典：体細胞分裂と減数分裂における動原体の制御 「実験医学」 22(18), 2606-2611(2004)
 9. 北島智也、渡辺嘉典：姉妹染色分体の接着と分配の制御機構 「細胞工学」 24, 962-966 (2005)
 10. 北島智也、渡辺嘉典： 「キーワードで理解する細胞周期イラストマップ」 羊土社 118-123(2005)
 11. 田中晃一、渡辺嘉典：減数第一分裂における染色体分配の分子メカニズム 「実験医学」 23, 1396-1403(2005)
 12. 作野剛士、渡辺嘉典：減数分裂期における染色体分配制御機構 「生化学」 77, 1396-1404(2005)

(2)口頭発表 (国内 10件、海外 11件)

国際学会

1. Watanabe, Y.: Regulation of meiotic chromosome segregation in fission yeast, Workshop on "M-phase Progression", Shonan-Village, Kanagawa, Japan (December 12. 2002)
2. Watanabe, Y.: Meiosis-specific kinetochore regulators in fission yeast, Kyoto University COE International Symposium, Ohtsu, Japan (December 2. 2003)
3. Watanabe, Y.: Regulation of chromosome segregation during the meiotic cell cycle, The 5th UK-Japan Cell Cycle Workshop, Nara, Japan (April 14. 2004)
4. Watanabe, Y.: A novel meiotic kinetochore protein Moal crucial for mono-polar attachment in fission, Gordon Research Conference on Meiosis, Boston, USA (June 14. 2004)
5. Watanabe, Y.: Kinetochore regulation during meiosis. The 3rd International Fission Yeast Meeting San Diego, California, USA (Aug 24. 2004)
6. Watanabe, Y.: The orientation and cohesion of kinetochores during meiosis, Royal Society Discussion Meeting/September 2004, London, UK (September 27. 2004)
7. Watanabe, Y.: The kinetochore protein Moal enables cohesion-mediated monopolar attachment at meiosis I, The 58th Annual Meeting of Japan Society for Cell Biology, Saitama, Japan (June 16. 2005)
8. Watanabe, Y.: Regulation of kinetochore orientation in meiosis, The 22nd International Conference on Yeast Genetics and Molecular Biology, Slovak Republic (September. 2005)
9. Watanabe, Y.: Regulation of kinetochore orientation in meiosis, 7th European

Meiosis Meeting, Madrid, Spain (September 2005)

10. Watanabe, Y. : Sister Chromatid Cohesion at the Centromeric Central Core Regulates Kinetochores Orientation, International Symposium "DNA Replication and Cell Cycle, Tokyo, Japan (October 2005)
11. Watanabe, Y. : Shugoshin collaborates with protein phosphatase 2A to protect centromeric cohesion, Cell Cycle and Development, Nagoya, Japan (November 2005)

国内講演

1. 渡邊嘉典 減数分裂におけるセントロメア・ヘテロクロマチンの機能
日本分子生物学会 横浜 神奈川 (平成14年12月13日)
2. 渡邊嘉典 減数分裂におけるセントロメア・ヘテロクロマチンの機能
第20回染色体ワークショップ 京都 (平成15年1月30日)
3. 渡邊嘉典 減数分裂特異的な染色体分配の新規制御因子である Moa1 と Prt1
第26回日本分子生物学会 神戸 兵庫 (平成15年12月11日)
4. 渡邊嘉典 分列酵母における減数分裂の動原体制御
2004日本農芸化学会 広島 (平成16年3月31日)
5. 渡邊嘉典 生殖細胞における染色体を半数にする分子仕掛け
第16回高遠・分子細胞生物学シンポジウム (平成16年8月19日)
6. 渡邊嘉典 セントロメアの接着を保護するシュゴシン
第27回日本分子生物学会年会 神戸 兵庫 (平成16年12月8日)
7. 渡邊嘉典 生殖細胞の染色体分配 第一回 クロマチン・フロンティアーズ・
ジャパン 東京 (平成17年2月9日)
8. 渡邊嘉典 染色体接着を介した動原体の一方向性の制御 国際学術シンポジウム
「生命継承学の系譜とその未来」 奈良 (平成17年5月20日)
9. 渡邊嘉典 染色体分配の守り神シュゴシン
第28回日本分子生物学会年会 福岡 (平成16年12月7日)
10. 北島智也、作野剛士、石黒啓一郎、家村俊一、夏目徹、川島茂裕、渡邊嘉典
減数分裂におけるセントロメア・ヘテロクロマチンの機能
第22回染色体ワークショップ 広島 (平成17年1月30日)

(3)特許出願 (国内1件、海外1件)

①国内

発明者：渡邊嘉典

発明の名称：新規動原体タンパク質シュゴシン

出願番号：特願 2003-401943 号 (H15.12.1 出願)

特願 2003-401943 号 (H15.12.1 出願)

②海外

発明者：渡邊嘉典

発明の名称：新規動原体タンパク質シュゴシン

国際出願番号：PCT/JP2004/017428（24. 11. 2004 出願）

(4)新聞報道等

①新聞報道

- (1) 生殖細胞の染色体 分裂の機構解明 東大、制御たんぱく発見（日経産業新聞 2003. 5. 16）
- (2) 減数分裂時の接着タンパク質 東大が分子機構解明（日本工業新聞 2003. 5. 16）
- (3) ダウン症など 染色体分配不全による疾患 原因解明に期待（科学新聞 2003. 7. 11）
- (4) 減数分裂を維持するタンパク質 渡辺・東大助教授ら発見 ダウン症原因解明に期待（科学新聞 2004. 1. 23）
- (5) 生殖細胞の染色体分裂に関与 東大、新たんぱく質発見 ダウン症の原因解明に道（日刊工業新聞 2004. 1. 19）
- (6) 染色体研究の最前線 分裂以上でさまざまな病気に 解明すすみ治療に道（毎日新聞 2004. 4. 10）
- (7) 細胞分裂の際、染色体の接点守るタンパク質発見 東大助教授ら その名も「シュゴシン」（産経新聞 2004. 1. 19）
- (8) 生殖細胞の細胞分裂 カギ握るたんぱく質発見（日経産業新聞 2005. 12. 2）
- (9) 減数分裂の必須たんぱく質 ダウン症・不妊症解明へ（日刊工業 2005. 11. 29）
- (10) 生殖細胞分裂で重要たんぱく質 東大などのチーム発見（日本経済新聞 2005. 12. 2）
- (11) 生殖細胞分裂 カギ握るたん白質発見 不妊症など原因究明に道（化学工業新聞 2005. 12. 2）
- (12) 「減数分裂」に必要なたんぱく質 東大教授ら発見 不妊症など原因究明に光（読売新聞 2005. 12. 7）

②受賞

日本学術振興会賞（平成18年3月9日）

日本学士院学術奨励賞（平成18年3月9日）

(5)その他特記事項

該当無し

7. 結び

本研究では、還元分裂の本質的な制御機構である「セントロメアの接着保護機構」と「動原体の一方向性確立機構」にそれぞれ特異的に関わるシュゴシン (Sgo1) と Moa1 タンパク質の同定に成功した。これらの因子の機能解析から、いずれもコヒーシン Rec8 との密接な関わりが明らかになった。すなわち、Sgo1 は還元分裂のときにセントロメアの Rec8 をセパレーズによる分解から保護し、Moa1 はセントロメア中央領域の Rec8 による接着機構を促進・補助する役割があることが明らかになった。これにより、本研究が始まる前におぼろげながら考えていた「還元分裂の確立にはコヒーシン Rec8 が本質的な役わりをしている」という概念をより具現化することができ、還元分裂の分子メカニズムの理解を大きく前進させることができた。無性生殖機構から有性生殖機構ができあがったときのゲノム伝達機構のパラダイムシフトは、今日の生命の進化・多様性を議論する上で最も本質的な問題と考えられる。そういう意味で、均等分裂からいかにして還元分裂が生み出されたのかを明らかにすることが我々が目指す究極的な研究目標といえよう。本研究の成果により、染色体接着因子コヒーシンが染色体分配様式の変換に本質的な役割を果たし、コヒーシンとともにそれを制御する因子が‘進化’することによって還元分裂が生み出されたという図式が見えてきた。

シュゴシンは発見当初減数分裂特異的な因子と思われたが、ヒトのシュゴシンの解析から体細胞分裂期にも染色体接着の保護および染色体分配において本質的な働きを持っていることが分かってきた。その意味において、シュゴシンは均等分裂から還元分裂が生み出される過程で突然出現したタンパク質ではなく、コヒーシンがたどった運命と同じように、その性質が修飾されたと考えるのが妥当であろう。今後、マウス卵細胞でのシュゴシンの機能解析などにより、哺乳動物における体細胞と生殖細胞でのシュゴシンの働きの共通性および特異性がより明確にされることが期待される。

最近、植物の減数分裂の解析から、Rec8 変異株では還元分裂のときの動原体の一方向性が壊され二方向性が確立されるという報告がなされた。これは、我々が分裂酵母で明らかにしてきた「動原体接着による一方向性モデル」を支持する結果といえる。動原体の方向性の制御は染色体分配の根幹に関わる問題であり、このモデルがすべての生き物の染色体分配において適用できるかどうか、今後さまざまな生き物を使った研究によって明らかにされるべき問題であろう。

最後に、「さきがけ研究 21 (PRESTO)」に引き続き「SORST」による本研究課題への継続的な支援のご支持をいただきました審査員、評価員の先生方、および JST 関係者各位に感謝致します。

