

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名 「ゲノム安定保持を保証する細胞核構造の解明」
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）
研究代表者 平岡 泰（情報通信研究機構 グループリーダー）

3. 研究内容及び成果：

平岡グループは、体細胞分裂時および減数分裂時の細胞核染色体構造の挙動の解析を目的として一連の研究を行った。体細胞分裂時の染色体および細胞核構造の変化に関する研究には、主として全DNA配列が最近明らかになったヒト細胞を用い、減数分裂時の染色体構造の変化に関する研究は、体細胞分裂時から減数分裂時に移行する過程において染色体構造が劇的に変化する分裂酵母を用いて行った。これらの染色体および細胞核構造の挙動の解析には、蛍光顕微鏡によるイメージングと分子生物学的手法を併用したが、特に新たに細胞内タンパク質の動的挙動や相互作用の解析を可能にする蛍光顕微鏡による生細胞イメージング技術を開発した。同時に、分裂酵母の蛍光タンパク質のライブラリーや DNA マイクロアレイなども作製した。以下に平岡グループの主な研究業績を列記する。

(1) 蛍光顕微鏡を基盤とした生細胞イメージング技術の開発をし、生細胞を最大4種類の生体分子を併行で染め分け、その分子の挙動を数日間わたって追跡することを可能にした。また、FRET法を用いてタンパク質の細胞構造内での移動速度を計測し、タンパク質分子間の相互作用を画像化することにも成功した。平岡グループの生細胞蛍光イメージング技術は、世界的に見て最高のレベルにあり、多くの細胞内タンパク質の挙動を解析したが、具体的には核膜の構成タンパク質であるラミンBレセプターや emerinなどを蛍光ラベルし、細胞核が崩壊し再構築する過程を追跡した。これによって、細胞核の再構築過程において、これらタンパク質と染色体タンパク質との相互作用が明らかになった。(2) 主として分裂酵母を用い、体細胞分裂時、減数分裂時における細胞核構造の変化に関する詳細な解析を行った。まず、分裂酵母の減数分裂時においてセントロメアがSPBから離れ、代わりにテロメアがSPBの近くにクラスターを形成し、このクラスターを先頭に核が往復することが明らかになった。このようなテロメアクラスターは、分裂酵母のみならず高等動植物においても見られ、真核生物の減数分裂時における普遍的な現象であることが実証された。さらに、平岡グループは体細胞分裂時にセントロメアをSPBに留める分子や減数分裂時にテロメアをSPBに留める分子を同定した。これらの分子の同定により、セントロメアとテロメアの配置を制御する機構について重要な示唆が得られた。これらのタンパク質のうちで高等動物と共通なタンパク質について、その役割をヒト培養細胞およびトリ培養細胞において解析した。さらに、上述した減数分裂時におけるテロメア先導の核運動の仕組みを解析するために分裂酵母から突然変異株を取得し、その変異株における核内構造の変化を生細胞観察した。この結果、核の運動は微小管によって起こること、さらに相同染色体の対合を促進することが判明した。さらに、セントロメアとテロメアと核内配置の逆転にMAPキナーゼが関与していることを明らかにしたが、これはMAPキナーゼが減数分裂時の染色体分離の重要な制御分子であることを示している。平岡グループは最近セントロメアをSPBに留めるタンパク質 Nuf2を同定したが、本タンパク質は高等動植物にも共通に見られることから、真核生物における減数分裂時において共通な一般的役割を果たしていると思われる。一方、テロメアをSPBに留めるタンパク質としてRap1タンパク質複合体を同定した。本タンパク質もヒトにも見られることから真核生物における共通な役割が想定される。さらに、平岡グループはDNAマイクロアレイを用い、分裂酵母において接合フェロモン制御下に発現する遺伝子のうちからテロメアクラスター形成に関わる新規遺伝子も同定した。(3) 減数分裂時における相同染色体に対合と組換え分離の過程を生きたままで観察する系を確立した。この目的で分裂酵母の染色体の特定領域を蛍光染色し、この標識された染色体領域を生きた細胞で追跡できることを可能にした。更に、この方法と突然変異株での解析と組み合わせることによりテロメアクラスターや核の往復運動、組換えが相同染色体の対合にどのように働くかを明らかにした。

4. 事後評価結果

4 - 1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

事後評価において、平岡グループの生細胞蛍光イメージング法の開発、これを用いたヒト分裂酵母の核内の諸構造の変化の蛋白レベルで解析については評価者ほぼ全員が高い評価を与えた。また、吉田グループと共同で分裂酵母の GFP ライブラリーを作製したことも評価した。一方、平岡グループの研究テーマが一時吉田グループのテーマとオーバーラップする時期があり、これについてその後補正がなされたが、CREST のプロジェクトにおける研究の独自性と協力関係を成果としてどの様に評価するかという点で問題を残したことは否めない。補正後の平岡グループの研究はレベルが高く、評価者一同はこれに高い評価を与えた。

4 - 2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

平岡グループの研究成果は、体細胞分裂や減数分裂時における細胞内の蛋白質の挙動を新しい切り口により、且つ網羅的に解析する技術を開発したことであり、今後様々な方面においてその有用性が認められることであろう。特に、生殖医療において問題になっている生殖細胞の形成異常など様々な生殖分裂や体細胞分裂の異常に由来する疾患の治療において、それらのメカニズムを理解するのに役立つことが期待される。一方、平岡グループは主として分裂酵母を用いて解析を行ったが、分裂酵母は出芽酵母と並んで単細胞真核生物のモデルであり、この点において平岡グループが作った分裂酵母 GFP 融合ライブラリーは極めて有用であり、単細胞真核生物の研究における我が国の優位を引き続き保つ上で重要なリソースとなるであろう。また、平岡グループが開発した生きた細胞内の分子のイメージング技術は、複雑な細胞内の反応を視覚化するために生体内反応を容易に理解されることから、生物学の啓蒙化において有効な役割を果たすことが期待される。

4 - 3. その他の特記事項(受賞歴など)

なし