

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名: 均等分裂と還元分裂:染色体分配機構の統合的な解明

2. 研究代表者: 渡邊 嘉典(東京大学 分子細胞生物学研究所 教授)

3. 研究内容及び成果:

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出来る。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。この時、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。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作られる。

近年、研究代表者らは、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ために機能していること、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、分子遺伝学が駆使出来る分裂酵母を用いて、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予定である。また、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、保存性を検証する予定である。

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

これまで未解明であった染色体分配機構について研究を進めた。本研究の開始前に研究代表者らのグループが明らかにしていたコヒーシンをより詳細に機能解析する過程で、減数第一分裂の動原体を保護するシュゴシン Sgo1 および単極性の微小管結合を保證する Moa1 を発見し、それによって減数分裂および体細胞分裂におけるセントロメアの機能的分化をかなり明らかにすることで、この方面の研究に大きく貢献した。問題点をクリアーに設定し、新しい方法論と効果的な研究立案により、分裂酵母のみならずヒト細胞での解析も緻密に行った質の高い研究と言える。その研究内容も先駆的であり、世界的に高く評価されている。

これらの研究成果は、今後、体細胞分裂や減数分裂において染色体のセントロメア構造に結合して機能する蛋白質群の発見と機能解明の基礎となり、この分野の研究の進展に大きく貢献するものと期待される。初期の研究構想のみならず、そこから得られた成果を発展させ、単極性の微小管結合を保證する Moa1 の発見に至ったことは、特筆すべきである。

研究成果の多くは、国際的トップジャーナルに掲載されている点や、国際学会での発表も活発に行っていることなど、高く評価出来る。いずれも、タイムリーな発表であり、その質も高い。

単独チームの研究であり、研究グループとしてのまとまりは高い。少人数のグループでこれだけの研究をなし得た手腕は高く評価されるべきであろう。研究成果が素晴らしい割には研究費が小額である。研究材料が酵母であることも要因の一つであると思うが、費用対効果は良い。研究の中途、分子細胞生物学研究所の教授として異動があったため、設備費が多少突出している感があるが、それは異動の事を考えると、むしろ妥当と言える。

4-2 成果の戦略目標・科学技術への貢献

染色体分配機構におけるセントロメア結合蛋白因子の発見とその機能解明の研究成果は、還元分裂の本質にかかわる分子原理の発見であり、真核細胞に普遍的に適用される基本原理の発見である一方、医学や農学の応用研究をはじめ、生命科学に全般に新しい基盤を開いたものとして強いインパクトを与えるものである。

この分野の国内外の一線の研究者と十分に競い、先だって成果を上げており、研究成果の水準も非常に高い。この分野の研究は、分裂酵母を材料に国内外において活発に行われているが、セントロメア結合蛋白因子の研究では、国際的にも高い評価を得ており、日本の研究の中では突出した研究成果と言える。

4-3 総合的評価および特記事項

これまで未解明であった染色体分配機構について、新しい分子の発見を行いその機能を解明することによって、基本的な分子機構を明らかにした。目標を明確に設定し、新しい考え方を導入

し、理論的に研究を展開し、極めて少人数のグループであるにもかかわらず、染色体分配と言う基礎科学の分野で大きなブレークスルーを成し得た成果は、特別に高く評価される。今後の分子基盤として重要な役割をもつもので、非常にレベルの高い研究であり、世界をリードしたと言える。本研究を出発点として大きな発展が期待される。