

論文内容の要旨

核内微小管による染色体配置変換を介した分裂酵母の 減数分裂期組換えと染色体分配との連携機構

Coordination of meiotic recombination and faithful chromosome segregation through nuclear-microtubule-dependent chromosome rearrangement in fission yeast meiosis

角井 康貢

細胞が分裂・増殖するためには、複製した 1 組の染色体ゲノムを正確に 2 つの娘細胞へと分配することが不可欠である。このような体細胞分裂において、染色体の分配にエラーが生じると染色体ゲノムの倍数性が崩れ、異数体が生み出される。異数体は癌化した細胞で頻繁に観察されることから、染色体分配のエラーは細胞の癌化や細胞死の主な原因の 1 つであると考えられている。したがって、細胞は様々な工夫を凝らして正しい分配を行うことで、異常な細胞が生み出されることを防いでいる。

細胞は自己が増殖するのみならず、次世代へと命を繋ぐために子孫を残すことが必要となる。このため、配偶子である精子や卵（酵母では孢子）を作らなければならない。配偶子は、その形態や染色体ゲノムの特殊性から特別な分裂様式である減数分裂により生み出される。減数分裂における染色体分配のエラーは異常な配偶子を生み出し、子孫の生存に重篤な悪影響を及ぼすこととなる。このような減数分裂の異常は、ダウン症に代表される遺伝疾患や胎生致死の主たる原因となることが知られており、世代交代を繰り返し、生物が種を維持していくためにも減数分裂における染色体分配は厳密に制御されていなければならない。体細胞分裂が「個体」の維持に重要であるのに対して、減数分裂は「種」の維持に重要となる。

体細胞分裂においては、DNA複製と染色体分配とが1回ずつ交互に繰り返されて細胞の増殖が起きる。これに対して減数分裂では、DNA複製の後、高頻度な組換え、さらに2回連続した染色体分配が続けて行われ、最終的に配偶子が作られる。減数分裂に特徴的な現象として、高頻度な組換えが起きること、および染色体分配が2回連続して行われることが挙げられる。これらの特徴はそれぞれ、子孫の遺伝的な多様性を生み出すためと、ゲノムの倍数性を半減させるために非常に重要な役割を担っている。各々の現象については研究が進められ、その分子メカニズムが明らかになりつつある。しかしながら、高頻度な組換えと2回連続した染色体分配という2つの異なる現象が高度に連携していると予想されるにも関わらず、それらを連携させている分子メカニズムについてはほとんど解析がなされておらず、数多くの不明な点が残されている。そこで私は、配偶子の多様性を生み出す「組換え」と配偶子の生存に関わる「染色体分配」がどのように連携しているかについて、その分子メカニズムの解明を目指した。

私が解析に用いた分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe* は、体細胞分裂と減数分裂とで染色体の核内配置が大きく変化することが知られている (図 1)。体細胞分裂期の間期においては、染色体の中央領域に形成される微小管結合部位キネトコアがスピンドル極体 (SPB ; 高等生物の中心体に相当) 近傍に集合している。他方、染色体の末端領域であるテロメアは SPB から離れた位置に存在する。このような染色体配置は Rabl orientation と呼ばれている (図 1a)。SPB 近傍に存在するキネトコアは、分裂期に入ると SPB から伸長してきた微小管によって直ちに捕捉され、比較的容易に微小管とキネトコアの結合が完了すると考えられる。すなわち、微小管の形成中心である SPB 近傍にキネトコアを予め集合させておくことで、分裂期での微小管によるキネトコアの捕捉を手助けしているといえる。これに対して減数分裂前期には、染色体の核内配置は体細胞分裂の配置をちょうど反転させた形になる (図 1b)。すなわち、テロメアが SPB 近傍に集合し、それと入れ替わるようにキネトコアが SPB から遠位に存在している。この染色体配置はその見た目からブーケ構造と呼ばれ、真核生物の減数分裂において広く観察されている。ブーケ構造は、染色体末端を束ねることにより相同染色体のペアリングを促進して、減数分裂における高頻度な組換えを効率的に遂行するために重要な役割を果たしていると考えられている。このようにブーケ構造は組換えを促進するためには効果的な染色体配置であるが、キネトコアが SPB から離れて存在しているため、染色体分配に必須な微小管によるキネトコアの捕捉が効率的に起きず、続いて行われる減数分裂での染色体分配にとって不都合である。したがって、組換えとそれに続く分裂期での染色体分配とを連携させる未知なるメカニズムが存在する可能性が示唆された。私は染色体の挙動を詳細に観察することで、これら2つの異なる働

きを持つプロセスを連携させる分子機構について解析を行った。

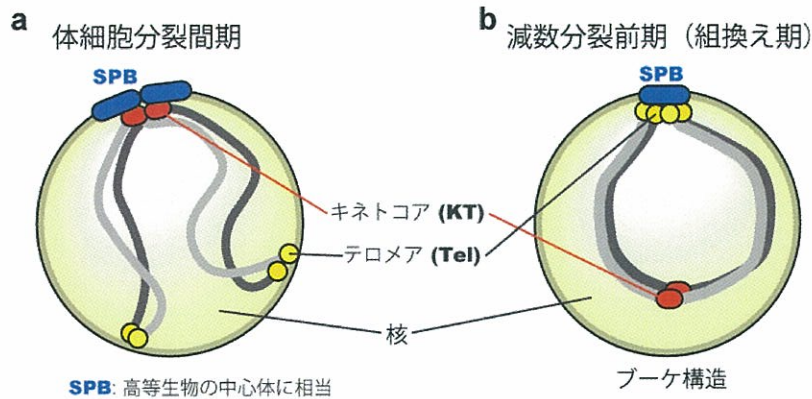


図 1. 分裂酵母の染色体の核内配置

a. 体細胞分裂間期の染色体配置。SPB 近傍にキネトコアが集合し、テロメアは SPB から離れた位置に存在する Rab1 orientation となっている。b. 減数分裂前期 (組換え期) の染色体配置。体細胞分裂間期とは異なり、テロメアが SPB 近傍に集まりキネトコアは SPB から解離するブーケ構造を形成している。分裂酵母では組換えを促進するために、減数分裂前期において細胞内を核が往復運動するホーステール核運動が起こっている。

本論文では、微小管、キネトコア、SPB をそれぞれ 3 種類の異なる蛍光タンパク質により可視化することで、生細胞における挙動を同時にリアルタイムで観察できるシステムを構築した。顕微鏡観察の結果より、減数第一分裂における染色体分配開始に先立って、ブーケ構造から Rab1 orientation へと染色体配置の変換が起きることがわかった。そして、この時期に特異的な核内微小管構造が形成されることを発見した。同様の核内微小管構造はこれまでのところ報告がなく、新規の構造と思われる。この核内微小管は、組換え期のブーケ構造において核内に散在していたキネトコアを SPB へと集合させる役割を担っていた。さらに、核内微小管の形成には微小管結合タンパク質複合体 TACC/Alp7-TOG/Alp14 が必要であった。驚くべきことに、TACC/Alp7-TOG/Alp14 複合体は微小管結合タンパク質であるにも関わらず、微小管に依存せず減数分裂期のキネトコアに局在した。キネトコアにおける TACC/Alp7-TOG/Alp14 複合体の機能およびその重要性に迫るために、キネトコアに存在する Alp14 のみを特異的に破壊する人工的な実験系を構築した。その結果、核内微小管がキネトコア方向へと伸長しても、捕捉されないキネトコアが頻繁に観察された。このことは、キネトコア特異的な Alp14 の破壊により微小管とキネトコアの接着に欠陥が生じることを示している。すなわち TACC/Alp7-TOG/Alp14 複合体は、核内微小管の形成に関与するのみならず、キネトコアにおいて微小管との接着に重要な役割を果たしていることがわかった。以上の結果から、減数分裂では TACC/Alp7-TOG/Alp14 複合体による核内微小管システムが、SPB から離れたキネトコアを効率的に集合させることで、染色体の核内配置変換を促進し、多様性を生み出す「組換え」と正確な「染色体分配」とを連携させている可能性が示唆される。