

染色体異常の発生メカニズムの解明

中川 拓郎

挑戦的個人研究部門

染色体を安定に維持することは全ての生物にとって重要である。転座などの染色体異常が起きると、癌や自閉症などの遺伝性疾患や細胞死が引き起こされる。我々は染色体異常が抑制される仕組み、また逆に、染色体異常が起きる仕組みを明らかにすることを目的に分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe* を用いて研究を行っている。

染色体のセントロメア領域は動原体形成の足場となることで染色体の安定維持に重要な役割を果たす。しかし、セントロメア領域は DNA 反復配列により構成されているため、反復配列を「のりしろ」にした染色体異常が起りやすい染色体脆弱領域でもある (Xu et al. 2024)。実際、セントロメア周辺で起きるロバートソン転座はヒトで最も高頻度に観察される染色体異常である。我々はこれまでに、相同組換え因子 Rad51 は DNA 損傷修復に働くことでセントロメア領域での染色体異常を抑制することを明らかにした。そこで、次に、染色体異常が起きる分子メカニズムは明らかにするために、我々は独自に開発した染色体異常の検出系を利用して染色体異常の発生に働く遺伝子をスクリーニングした。その結果、Srr1 と Skb1/PRMT5 がセントロメア領域での染色体異常を引き起こすことを発見した (Mongia et al., 2023)。Srr1 を遺伝子破壊すると様々な DNA 損傷に高感受性となり、Rad51 を破壊すると DNA 損傷感受性は更に高くなった。また興味深いことに、蛍光顕微鏡を用いた解析から、srr1 破壊株では単鎖 DNA 結合蛋白 RPA や Rad52 の核内のフォーカス形成が過剰に起きることが分かった。ただし、DNA 損傷時に起きるチェックポイント因子 Chk1 のリン酸化や細胞周期の停止には影響が見られなかった。これらの結果から、Srr1 は Rad51 とは独立の染色体異常を起こしがちな DNA 損傷修復経路に働くと考えられる。一方、Skb1 にはアルギニンのメチル化を触媒する活性ドメインが存在する。このドメインに点変異を導入すると染色体異常の発生頻度が大きく減少したことから、Skb1 はアルギニンのメチル化修飾を介して染色体異常を促進すると考えられる。本研究により、染色体異常の発生に働く重要な因子を同定することに成功した。

参考文献：

Xu R, Pan Z, Nakagawa T. Gross chromosomal rearrangement at centromeres.

Biomolecules **14**, 28 (2024)

Mongia P, Toyofuku N, Pan Z, Xu R, Kinoshita Y, Oki K, Takahashi H, Ogura Y, Hayashi T, Nakagawa T. Fission yeast Srr1 and Skb1 promote isochromosome formation at the centromere. *Communications Biology* **6**,551 (2023)

研究業績リスト

I 査読論文

Fission yeast Srr1 and Skb1 promote isochromosome formation at the centromere.

Piyusha Mongia, Naoko Toyofuku, Ziyi Pan, Ran Xu, Yakumo Kinoshita, Keitaro Oki, Hiroki Takahashi, Yoshitoshi Ogura, Tetsuya Hayashi, Takuro Nakagawa

Communications Biology **6** (2023) 551

DOI: 10.1038/s42003-023-04925-9

Gross chromosomal rearrangement at centromeres

Ran Xu, Ziyi Pan, Takuro Nakagawa

Biomolecules **14** (2024) 28

DOI: 10.3390/biom14010028

II 国際会議等における発表

Transcriptional restart causes chromosomal rearrangements at the centromere (口頭発表)

Ran Xu, Crystal Tang, Takuro Nakagawa

The 11th International Fission Yeast Meeting

2023年5月28日 - 6月2日

広島県広島市 JMS アステールプラザ

Srr1/Ber1 promotes isochromosomes formation at centromeres (ポスター発表)

Ziyi Pan, Piyusha Mongia, Ran Xu, Naoko Toyofuku, Takuro Nakagawa

The 11th International Fission Yeast Meeting

2023年5月28日 - 6月2日

広島県広島市 JMS アステールプラザ

Transcriptional restart causes chromosomal rearrangements at centromeres (口頭発表)

Ran Xu, Crystal Tang, Takuro Nakagawa

Cold Spring Harbor Conference Asia: Yeast and Life Sciences

2023年10月9日 - 13日

島根県松江市くにびきメッセ

Transcriptional Restart Causes Chromosomal Rearrangements at the Centromere (口頭発表)

表)

Takuro Nakagawa

Celebrating 32 Years of Ludwig San Diego: Insights into Genome Integrity and Regulation in Cancer Ludwig Institute of Cancer Research

2023年10月16日 - 17日

Roth Auditorium, Sanford Consortium of Regenerative Medicine, La Jolla, CA 92037, USA

Ⅲ 国内会議等における発表

染色体セントロメア領域の転写による染色体異常の発生機構 (口頭発表)

中川 拓郎, Xu Ran, Tang Crystal

第27回 DNA複製、組換え、修復ワークショップ

2023年6月5日 - 7日

九州大学医学部百年講堂

染色体セントロメア領域の転写による染色体異常の発生メカニズム (口頭発表)

中川拓郎, Ran Xu, Crystal Tang

日本遺伝学会 (第95回)

2023年9月6日 - 8日

くまもと県民交流館パレア

Transcriptional restart causes chromosomal rearrangements through DR-loop formation at centromeres (口頭発表+ポスター発表)

Ran Xu, Crystal Tang, Takuro Nakagawa

日本分子生物学会 (第46回)

2023年12月6日 - 8日

神戸ポートピアアイランド

Fission yeast Srr1 and CENP-A cause gross chromosomal rearrangement at centromeres

Ziyi Pan, Takuro Nakagawa (ポスター発表)

日本分子生物学会 (第46回)

2023年12月6日 - 8日

神戸ポートピアアイランド

セントロメア反復配列の転写による染色体異常の発生機構 (口頭発表+ポスター発表)

中川拓郎

「先進ゲノム支援」拡大班会議

2023年12月25日 – 26日

パシフィコ横浜アネックスホール

セントロメア領域の転写による染色体異常の発生（口頭発表）

中川 拓郎, Xu Ran, Tang Crystal

染色体ワークショップ（第41回）・核ダイナミクス研究会（第22回）

2024年1月29日 – 31日

神奈川県小田原市天成園小田原別館

IV 著書

セントロメアでの染色体異常の発生メカニズム

中川拓郎

ニューサイエンス社

メディカル・サイエンス・ダイジェスト（2023年8月発行，49(9) 64-66）

V 受賞と知的財産

なし

VI その他研究業績、発表文献

なし