

## 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

染色体には生命の設計図が書き込まれている。そのため、転座などの染色体異常が起きると癌や自閉症など様々な遺伝性疾患や細胞死が引き起こされる。我々は真核生物の分裂酵母をモデル生物として、染色体異常の発生メカニズムの解明を目指している。

相同組換え因子 Rad51 は DNA 二本鎖切断などの DNA 損傷を正確に修復する。一方、別の組換え因子 Rad52 が働くと染色体異常が誘発される (Onaka et al., 2020)。しかし、その詳細な分子機構は明らかとなっていない。そこで、我々は独自に開発した染色体異常の検出系を利用して、*rad51* 破壊株で高頻度に起こる染色体異常の発生に必要な遺伝子をスクリーニングした。その結果、*Srr1/Ber1* と *Skb1/PRMT5* がセントロメア領域の DNA 反復配列を介した染色体異常の発生に働くことを明らかにした (Mongia et al., 2022)。*Srr1* を遺伝子破壊すると様々な DNA 損傷に高感受性となること、また、*Rad51* を破壊すると DNA 損傷感受性は更に高くなることが分かった。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 *Srr1* は必要なかった。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* は細胞の形態や分裂制御に関与することが知られている。しかし、*Skb1* と共にそれら制御に関わる *Sif1* や *Pom1* を遺伝子破壊しても染色体異常の発生には影響が見られなかった。しかし、*Skb1* 蛋白に存在するアルギニンメチル化活性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。これらの結果から、*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。今回の研究により、染色体異常の発生メカニズムを明らかにする上で重要な因子を同定することに成功した。

参考文献：

Onaka AT, Su J, Katahira Y, Tang C, Zafar F, Aoki K, Kagawa W, Niki H, Iwasaki H, Nakagawa, T. DNA replication machinery prevents Rad52-dependent single-strand annealing that leads to gross chromosomal rearrangements at centromeres. *Commun. Biol.* **3**, 202. (2020)

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. *Research Square*, **preprint** (2022) <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2165921/v1>

## 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  
Research Square, Preprint, (*Commun. Biol.* A revision under review)  
<https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2165921/v1>

### II 国際会議等における発表

Transcriptional restart forms DNA-RNA hybrids that cause centromere instability  
Ran Xu, Crystal Tang, Takuro Nakagawa  
19th Ataxia-Telangiectasia Workshop  
2023年3月2日-5日  
Kyoto Institute, Library and Archives, Japan

### III 国内会議等における発表

分裂酵母 Srr1 と Skb1 はセントロメア領域の DNA 反復配列を介した染色体異常を促進する(ポスター, サイエンスピッチ)  
Piyusha Mongia, Ziyi Pan, 沖慶太郎, 豊福直子, 中川拓郎  
第45回日本分子生物学会年会, 日本生物物理学会 共催  
2022年11月20日-12月2日  
幕張メッセ

転写因子 Tfs1/TFIIS は DNA-RNA ハイブリッド形成を促進することでセントロメアでの染色体異常を誘発する(ポスター, サイエンスピッチ)  
Ran Xu, Crystal Tang, 中川拓郎  
第45回日本分子生物学会年会, 日本生物物理学会 共催  
2022年11月20日-12月2日  
幕張メッセ

転写因子 Tfs1 による DNA-RNA 形成を介した染色体異常の発生

中川 拓郎, Xu Ran, Tang Crystal

第 40 回染色体ワークショップ, 第 21 回核ダイナミクス研究会 共催

2022 年 12 月 20 日-21 日

Zoom オンライン

#### **IV 著書**

なし

#### **V 受賞と知的財産**

なし

#### **VI その他研究業績、発表文献**

なし