

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

生物の設計図である遺伝情報は、染色体として細胞核に収納されている。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。その一方、染色体異常はゲノム構造を大きく変化することで進化の原動力とも成り得る。われわれは、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分配に重要な役割を果たす。しかし、セントロメア領域は DNA 反復配列で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こる染色体脆弱領域でもある (Xu et al. 2024)。染色体のクロマチン構造は、弛緩したユークロマチンと凝縮したヘテロクロマチンに分かれる。セントロメア領域は、ヘテロクロマチンを形成することで DNA を鋳型に RNA を合成する転写が起きないように制御している。ヘテロクロマチンを正常に形成できないヒト ICF 症候群患者の細胞ではセントロメア領域が不安定化することから (Xu et al. 1999)、ヘテロクロマチンはセントロメア領域の安定維持に重要であると考えられる。われわれは、分裂酵母を用いてヘテロクロマチンによる転写制御が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 (Okita et al. 2019)。しかし、セントロメア領域の転写がどのようにして染色体異常を引き起こすのかは明らかになっていない。そこで、われわれは転写に注目して更に解析を進めた結果、(1) ヘテロクロマチンが形成されないと、RNA がセントロメア DNA と結合し、RNA-DNA ハイブリッドを含む R ループが形成し、それが染色体異常を誘発することがわかった。(2) R ループは転写の進行停止と再開により形成されることを明らかにした。(3) 組換え酵素 Rad52 が R ループと単鎖 DNA のアニーリング反応を促進することで染色体異常を誘発することを明らかにした。これらの結果から、セントロメア反復配列の転写が R ループを介して染色体異常を引き起こす分子メカニズムが明らかにした。

参考文献：

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

Biomolecules **14**(1), 28 (2024)

Xu GL et al. Chromosome instability and immunodeficiency syndrome caused by mutations in a DNA methyltransferase gene. *Nature* **402**, 187-191 (1999)

Okita AK, Nakagawa T et al. Heterochromatin suppresses gross chromosomal rearrangements at centromeres by repressing Tfs1/TFIIS-dependent transcription.

Commun Biol **2**, 17 (2019)

研究業績リスト

I 査読論文

Gross chromosomal rearrangement at centromeres

Ran Xu, Ziyi Pan, Takuro Nakagawa

Biomolecules **14(1)** (2024) 28

DOI: 10.3390/biom14010028

Transcriptional PBR cycles at pericentromeric repeats cause gross chromosomal rearrangements through Rad52-dependent ADR-loop formation

Ran Xu, Crystal Tang, Jianfang N Wang, Daisuke Motooka, Hideo Tsubouchi, Hiroshi Iwasaki, Takuro Nakagawa

Nucleic Acids Research **54** (2026) gkaf1455

DOI: 10.1093/nar/gkaf1455

II 国際会議等における発表

Fission yeast Cnp1/CENP-A causes gross chromosomal rearrangements at centromeres (口頭発表+ポスター発表)

Takuro Nakagawa, Shinnosuke Tomita, Ziyi Pan

The 12th 3R+3C International Symposium

2024年11月18日 - 11月22日

福岡県博多市天神 アクロス福岡

Recurrent transcriptional pausing and restart at centromeres causes gross chromosomal rearrangements through R-loop formation (ポスター発表)

Ran Xu, Crystal Tang, Takuro Nakagawa

The 12th 3R+3C International Symposium

2024年11月18日 - 11月22日

福岡県博多市天神 アクロス福岡

III 国内会議等における発表

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

分裂酵母 Cnp1/CENP-A によるセントロメア領域での染色体異常の誘発（口頭発表）

Pan Ziyi、富田慎之介、中川拓郎

日本遺伝学会（第 96 回）

2024 年 9 月 4 日 – 6 日

高知県高知市 高知工科大学永国寺キャンパス

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

2024 年度「先進ゲノム支援」拡大班会議

2024 年 12 月 26 日 – 27 日

神奈川県横浜市 パシフィコ横浜

IV 著書

なし

V 受賞と知的財産

Ran XU（博士後期課程 3 年）

The 12th 3R+3C International Symposium Excellent Poster Award

Recurrent transcriptional pausing and restart at centromeres causes gross chromosomal rearrangements through R-loop formation.

2024 年 11 月 22 日

VI その他研究業績、発表文献

中川拓郎

染色体異常の発生メカニズム（ポスター発表）

理学研究フォーラム（第 14 回）

大阪府豊中市 大阪大学大学院理学研究科

2024 年 11 月 5 日