

報道機関 各位

熊本大学

## 細胞分裂の際に染色体を均等に分ける 新たなしくみを解明！

無意味と思われていた非翻訳性 RNA の配列に新機能発見

(概要説明)

細胞が分裂する際には、染色体を均等に娘細胞に分配する必要があります。そのような染色体の均等分配は、遺伝情報を次世代に正確に伝えていく上で大変重要で、分配に異常があると、例えばダウン症や、がん等の原因となります。

染色体を均等に分けるためには、まず糸状の装置である紡錘糸が、染色体の特定の領域（セントロメア領域）に結合することが必要です。紡錘糸が正しく結合するには、染色体の一部が「ヘテロクロマチン」と呼ばれる特殊な構造をとることが必要不可欠ですが、その構造を形成するしくみは充分には明らかにされていませんでした。

今回、熊本大学大学院先端科学研究部（理学系）生物科学分野の谷時雄教授、牟田園正敏大学院生らのグループは、大阪大学及び基礎生物学研究所のグループとの共同研究により、分裂酵母を用いて、セントロメア領域から合成される遺伝情報伝達物質であるRNAに含まれる「イントロン」と呼ばれる配列が、ヘテロクロマチン構造形成を促進することを初めて明らかにしました。

このイントロンと呼ばれる配列は、通常、遺伝子が働く際にはRNAから切り除かれます。そのため特に意味が無い配列と思われてきましたが、今回の発見は、イントロンが、むしろ染色体分離という生物にとって極めて大切なポイントで重要な機能を持つことを初めて明らかにしました。このことは、ダウン症候群など染色体数の異常に起因する疾患の発生機構解明にも繋がるものとしても期待されます。

本研究の成果は、米国科学雑誌 PLOS Geneticsで平成29年2月23日（米国東部標準時間 午後2時）に公開されました。

(説明)

細胞分裂期において、染色体を正確かつ安定に分配することは、生命を連続的に維持継承していく上で極めて重要です。染色体分配の異常は、アポトーシスと呼ばれる細胞死や、がん、ダウン症候群などの疾患をもたらします

(図1)。染色体のセントロメアと呼ばれる領域は、分裂装置である紡錘糸が結合するキネトコア（動原体）構造が形成される、染色体の運動と正確な分配制御に必須な染色体領域です。分裂酵母やヒトのセントロメア領域の染色体DNAは、コンパクトに折りたたまれた状態で転写機能が抑制されたヘテロ

クロマチン構造を形成しています。そのヘテロクロマチン構造の形成が、染色体セントロメア上へのキネトコア構築に必要不可欠であることが知られています。

今回解析に使われた分裂酵母は単細胞の真核生物で、変異株の取得や解析など、遺伝学的操作が行いやすいことから優れた分子生物学のモデル生物として研究に用いられています。興味深いことに、分裂酵母では染色体セントロメアから転写合成される非翻訳性RNA（蛋白質を作らないRNA）がセントロメアでのヘテロクロマチン形成に必要であることがわかっています(図2)。

一方、ヒトなど高等真核生物のほとんどの遺伝子は、大腸菌遺伝子のように連続して遺伝情報を暗号化しておらず、イントロン（介在配列）と呼ばれるタンパク質を作る遺伝情報を持たない配列によって分断されています。これらのイントロン配列は、遺伝子からRNAに転写合成された後、核内で切り除かれます（スプライシング反応）。ですので、従来、イントロン配列は遺伝情報を持たない無意味な配列と考えられてきました。

今回、谷教授らのグループは、イントロン配列を取り除くスプライシング反応に関わるタンパク質 (Prp16) に変異を起こさせると、細胞分裂時に染色体が正確に分離できなくなることを発見しました(図3)。また、何故スプライシング変異株が染色体分離異常を示すかを調べ、そのスプライシング変異株では、染色体セントロメア領域のヘテロクロマチン形成が正常に行われていないことを明らかにしました。更に、スプライシング変異株でセントロメアヘテロクロマチン形成が異常になる原因を解析し、染色体セントロメアから転写合成される非翻訳性RNAにイントロンが存在すること、そのイントロンを人為的に除くとヘテロクロマチン形成が異常になること、スプライシング因子とヘテロクロマチン形成因子が相互作用することなどを見いだしました。これらの結果から、セントロメア領域から合成される非翻訳性RNA内のイントロン上にスプライシング因子が集合し、ヘテロクロマチン形成を促進する足場となることがわかりました(図4)。本研究により、遺伝子発現の過程で通常は取り除かれる無駄な配列と思われてきたイントロン配列が、染色体セントロメアにおけるヘテロクロマチン形成を制御する重要な機能を持つことが初めて明らかにされました。

谷教授らのグループは、ヒト細胞においてもスプライシング因子の発現阻害が染色体分離の異常を引き起こすことを見いだしており、類似した機構がヒトにも存在する可能性を明らかにしました。本研究の成果は、ダウン症候群など染色体数の異常に起因する疾患の発生機構解明や将来的にはその治療にも繋がるものとして期待されます。

本研究の成果は、米国の科学雑誌 PLOS Geneticsで平成29年2月23日（米国東部標準時間 午後2時）に公開されました。

（論文情報）

論文名

**The intron in centromeric noncoding RNA facilitates RNAi-mediated formation of heterochromatin**

著者

Masatoshi Mutazono<sup>1</sup>, Misato Morita<sup>1</sup>, Chihiro Tsukahara<sup>1</sup>, Madoka Chinen<sup>1,†</sup>, Shiori Nishioka<sup>1</sup>, Tatsuhiro Yumikake<sup>1</sup>, Kohei Dohke<sup>2</sup>, Misuzu Sakamoto<sup>1</sup>, Takashi Ideue<sup>1</sup>, Jun-ichi Nakayama<sup>3,4</sup>, Kojiro Ishii<sup>2</sup>, and Tokio Tani<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Biological Sciences, Graduate School of Science and Technology, Kumamoto University, Kurokami, Chuo-ku, Kumamoto 860-8555, Japan, <sup>2</sup>Laboratory of Chromosome Function and Regulation, Graduate School of Frontier Biosciences, Osaka University, Osaka 565-0871, Japan, <sup>3</sup>Graduate School of Natural Sciences, Nagoya City University, Nagoya 467-8501, Japan, <sup>4</sup>Division of Chromatin Regulation, National Institute of Basic Biology, Okazaki 444-8585, Japan.

掲載雑誌

PLOS Genetics 13(2):e1006606 (2017). 2月23日 発刊

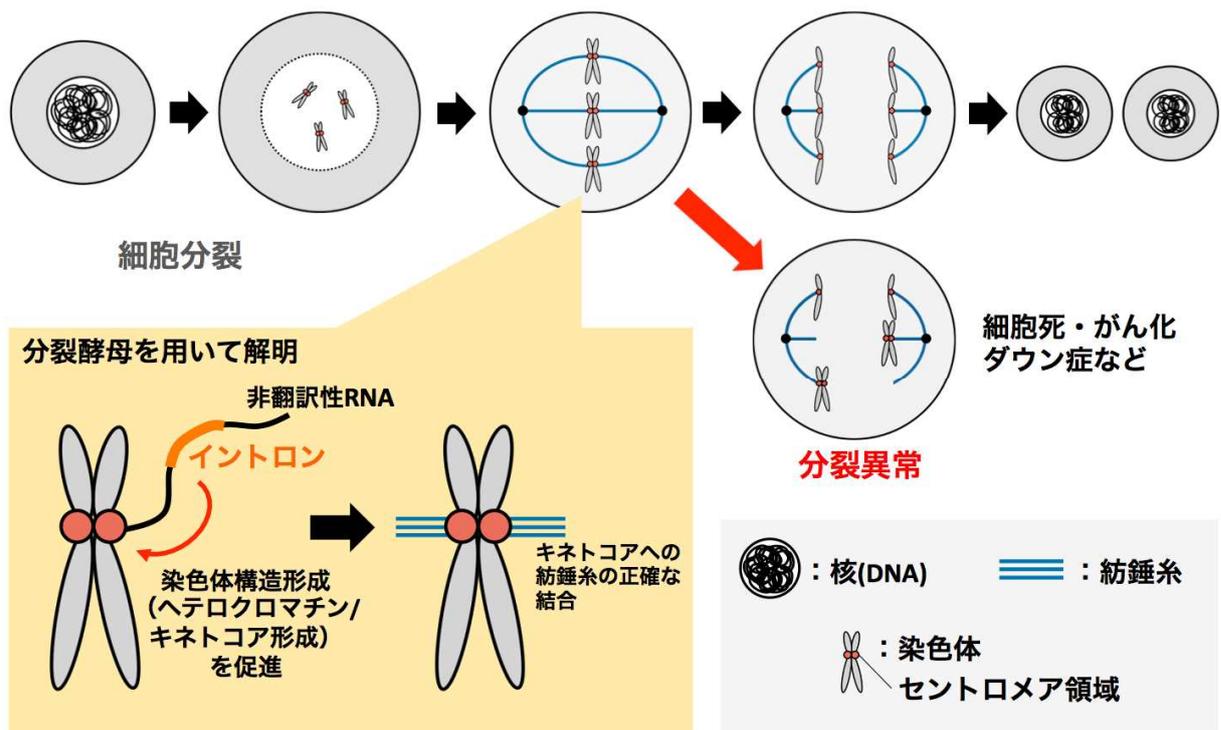


図 1 : 発見の概要図 : 細胞分裂の際に染色体を均等に分ける新たなしくみを解明。非翻訳性RNAの配列に新機能を発見した。

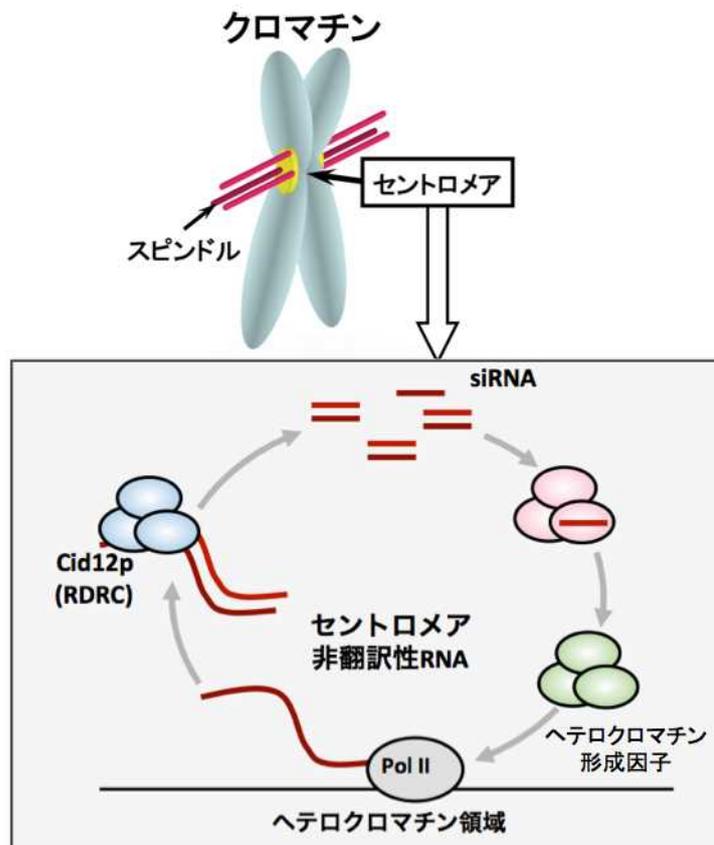


図2 分裂酵母における染色体セントロメア領域のヘテロクロマチン形成には非翻訳性RNAが関わる。

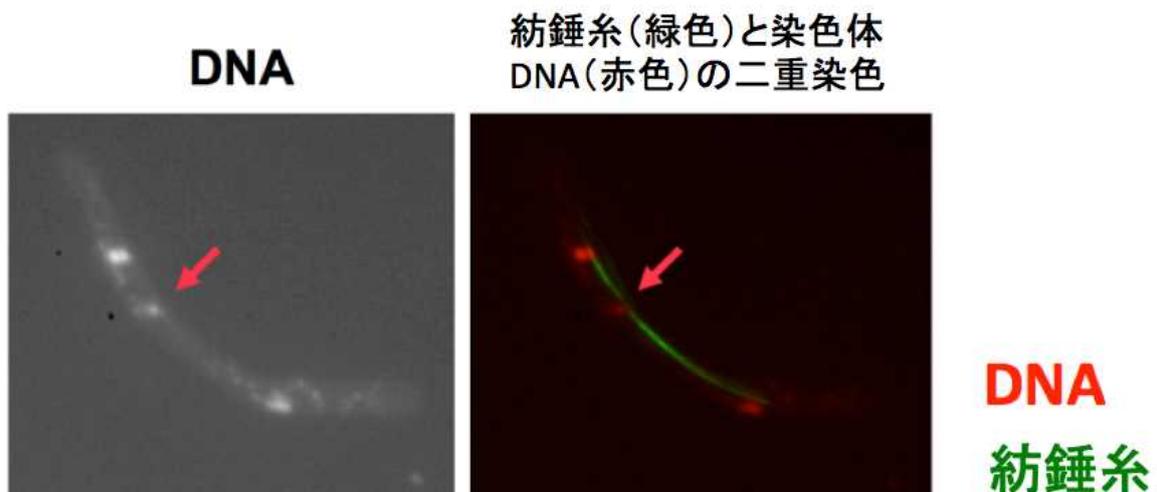


図3 スプライシング変異株 *prp16* では、分裂時に染色体分離がうまくいかずに取り残される染色体（矢印）が高頻度で発生する。

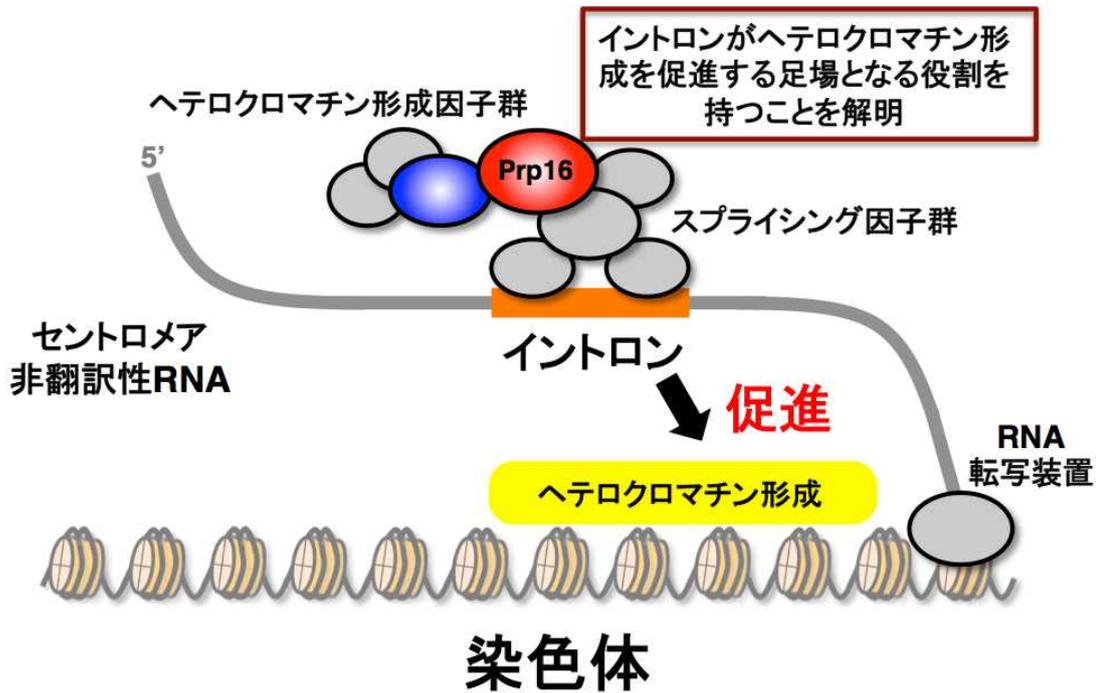


図4 スプライシング因子と非翻訳性RNAイントロンを介した染色体セントロメアのヘテロクロマチン形成機構。

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院先端科学研究部(理学系) 生物科学分野

担当：教授 谷時雄

電話：096-342-3461

e-mail: ttani@sci.kumamoto-u.ac.jp