

DNA をコヒーシタンパク質が束ねる仕組みを解明

1. 発表者： 白髭 克彦（東京大学分子細胞生物学研究所附属エピゲノム疾患研究センター教授）

2. 発表のポイント：

- ◆ 2本の DNA を束ねる活性を有するコヒーシタンパク質（注1）のアセチル化（注2）による制御メカニズムを明らかにした。
- ◆ ヒトに存在する2種類のコヒーシアセチル化酵素（ESCO1、ESCO2）について、それぞれ異なる経路でコヒーシンのアセチル化に関与することを明らかにした。
- ◆ 血液がんの発症や組織分化に関わるコヒーシタンパク質の制御機構の解明により、新規創薬の可能性が期待される。

3. 発表概要：

DNA を束ねる活性を持つコヒーシタンパク質（注1）のアセチル化（注2）は、コヒーシンの安定な DNA への結合を促し、いわゆる束ねた DNA を「ロック」する役割をもつ。この活性は特に遺伝情報の均等な分配を次世代に保証するための構造である「姉妹染色分体間接着」（注3）の形成に必須である。ヒトでは ESCO1 と ESCO2 の2種類のコヒーシアセチル化酵素が存在するが、その役割は不明であった。今回、東京大学大学院農学生命科学研究科の南野雅博士課程大学院生、同分子細胞生物学研究所の坂東優篤助教、白髭克彦教授らの研究グループは、これら2つの酵素が異なる役割を有することを明らかにした。従来、コヒーシンのアセチル化は DNA 複製に伴う反応とされ、このことが姉妹染色分体間接着の形成に必須と考えられていた。今回の研究から、この複製に伴う役割は ESCO2 が担う一方、ESCO1 はコヒーシタンパク質と（複製と関係なく）常時複合体を形成し、コヒーシンを恒常的にアセチル化し、姉妹染色分体間接着の形成を促すことが明らかとなった。近年、コヒーシンの変異は特に血液がんの発症と深く関わることが報告されている（注4）。今後、ESCO の阻害化合物の単離を通し、新規血液がん治療薬の開発に寄与する事が可能となる。

4. 発表内容：

コヒーシンは、Smc3 を含む4つのタンパク質から構成されるリング様の複合体である（図1）。このリング内に複製された DNA を内包すること（姉妹染色分体間接着）により、遺伝情報を安定に維持し、娘細胞に遺伝情報を正確に分配することを保証している。この姉妹染色分体間接着には、コヒーシンの構成タンパク質の中の Smc3 がアセチル化されることが必要である。Smc3 のアセチル化は、コヒーシンの安定な DNA への結合を促し、いわゆる束ねた DNA を「ロック」する役割をもつ（図2）。ヒトには、このアセチル化を担う酵素として ESCO1 と ESCO2 の2種類が存在する。ヒト細胞の生存、増殖には両酵素共に必須であるが、その役割は不明であった。

本研究グループは、ESCO1 と ESCO2 の役割について RNAi 法（注5）を用いて解析した。その結果、ESCO1 は、細胞周期（注6）を通じて発現し、アセチル化活性を保持している一方で、ESCO2 は、DNA 複製期（S 期）のみに発現していた。つまり、ESCO1 によるコヒーシンのアセチル化は、ESCO2 とは異なり、コヒーシンの制御構成因子として知られていた PDS5

を介して起こり、この ESCO1 と PDS5 との結合が姉妹染色分体間接着の形成に必須である事が判明した。また、ESCO1 がゲノムのどの領域に結合しているかを ChIP-seq 法（注 7）により解析したところ、その大部分はコヒーシンが結合している場所に配置しており、この配置には、PDS5 が必要であることが判明した。PDS5 と結合できない変異型 ESCO1 を発現した細胞では、コヒーシンはアセチル化されず、姉妹染色分体間接着も形成できないことが明らかとなった。これらの結果から、ESCO1 は ESCO2 とは異なり、PDS5 との直接的な相互作用を通し、ゲノム上に存在するコヒーシンに直接結合しその役割を果たすことが判明した（図 2）。

これまでに、コヒーシンは、姉妹染色分体間接着の他に、転写制御にループ構造の形成を通して機能する事が知られている（図 1）。ESCO1 は、姉妹染色分体接着が形成される S 期だけでなく、G1 期や G2 期にもコヒーシンアセチル化することから転写制御にも重要な役割を担っていることが予想される。近年、本研究グループを含めた複数のグループが血液がんの原因としてコヒーシンの変異を同定しており（nature genetics, 2013）、がんの治療の面からも今回の研究成果の発展が期待される。

5. 発表雑誌：

雑誌名：Current Biology（オンライン版：6月4日）

論文タイトル：Esco1 Acetylates Cohesin via a Mechanism Different from That of Esco2

著者：

Masashi Minamino*, Mai Ishibashi, Ryuichiro Nakato, Kazuhiro Akiyama, Hiroshi Tanaka, Yuki Kato, Lumi Negishi, Toru Hirota, Takashi Sutani, Masashige Bando*, and Katsuhiko Shirahige*

DOI 番号：10.1016/j.cub.2015.05.017

6. 注意事項：

日本時間 6 月 5 日（金）午前 1 時（アメリカ東部夏時間：6 月 4 日（木）午前 12 時）以前の公表は禁じられています。

7. 問い合わせ先：

東京大学 分子細胞生物学研究所附属エピゲノム疾患研究センター 教授

白髭克彦（しらひげ かつひこ）

電話番号：03-5841-0756

メールアドレス：kshirahi@iam.u-tokyo.ac.jp

8. 用語解説：

注 1：コヒーシン

コヒーシン（Cohesin）とは染色体分配に中心的な役割を果たすタンパク質複合体である。姉妹染色分体間接着因子とも呼ばれ、姉妹染色分体間接着（Sister Chromatids Cohesion）のために必須の因子である。真核生物間でよく保存された、4つのタンパク質（Smc1、Smc3、Scc1、Scc3）から構成される。またその動的性質を制御するタンパク質として PDS5 および Wapl の 2つが存在する。コヒーシンはリング状のタンパク質複合体であり、2つの DNA 鎖を束ねる活性を持つ。2008 年に哺乳類ではコヒーシンが転写制御因子として機能していることが白髭教授とウィーンの分子病理研究所の Peters（ピーターズ）所長らによって示されている。

注 2：アセチル化

タンパク質のアセチル化は、タンパク質同士あるいはタンパク質と DNA の相互作用を強めたり弱めたりする働きを有する。染色体の構造制御や転写活性制御において重要な働きをしている。コヒーシン複合体の場合は Smc3 タンパク質のアセチル化により Smc3 タンパク質と Scc1 タンパク質の相互作用が安定化され、コヒーシンのリング構造が強固になると考えられている。

注 3 : 姉妹染色分体間接着

正確な染色体分配を保証するメカニズムの 1 つが姉妹染色分体間接着である。姉妹染色分体とは複製されたゲノム同士のことであり、その接着は染色体の均等分配のために必須である。コヒーシンが「姉妹染色分体を安定的に束ねる」ことが「姉妹染色分体間接着の形成あるいは確立」と呼ばれる。

注 4 : コヒーシンの変異と血液がん

京都大学の小川誠司教授らを中心としたグループ（本研究グループは共同研究者）により 2013 年にコヒーシン遺伝子の変異が、骨髄異形成症候群 (MDS)、慢性骨髄単球性白血病 (CMML)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML) などの「骨髄系腫瘍」に分類される血液がんで高頻度に認められることが示された。

注 5 : RNAi 法

RNAi (RNA interference) 法とは、二本鎖 RNA と相補的な塩基配列を持つ mRNA が分解される現象を利用し、人工的に二本鎖 RNA を細胞に導入することにより、標的遺伝子の発現を抑制する方法論。

注 6 : 細胞周期

1 つの細胞から 2 つの娘細胞が生み出される過程。この過程を何度も繰り返すことで細胞は増殖し、遺伝情報を次世代へ伝える。細胞周期は、間期 (interphase) と M 期 (M phase) に分大別される。間期はさらに G1 期、S 期 (DNA 複製期)、G2 期に分けられる。

注 7 : ChIP-seq 解析

ゲノム DNA 上のどこにどのようなタンパク質がどの程度の量、結合しているかを網羅的に次世代シーケンサーを用いて明らかにする技術。

9. 添付資料：

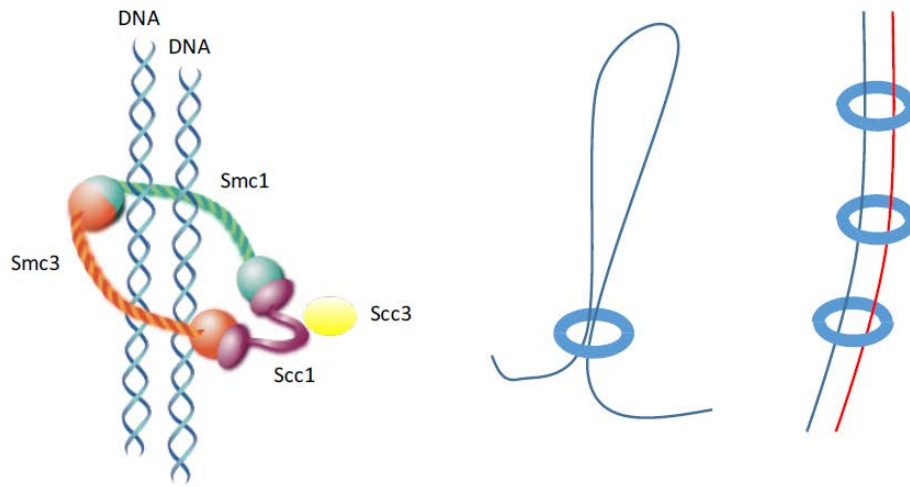


図 1

コヒーシンの構造とコヒーシンによる 2 本の DNA の接着様式

(左端) コヒーシンは **Smc1/Smc3/Scc1/Scc3** の 4 つのサブユニットから構成され、このリング状の構造の中に DNA を取り込むことでふたつの DNA を束ねる。

(中) 1 本の DNA 上で遠位の 2 点をくくりつけることでループ構造を作るコヒーシン。

(右端) 2 本の異なる DNA 分子をくくりつけるコヒーシン。姉妹染色分体間接着はこの機能に当たる。

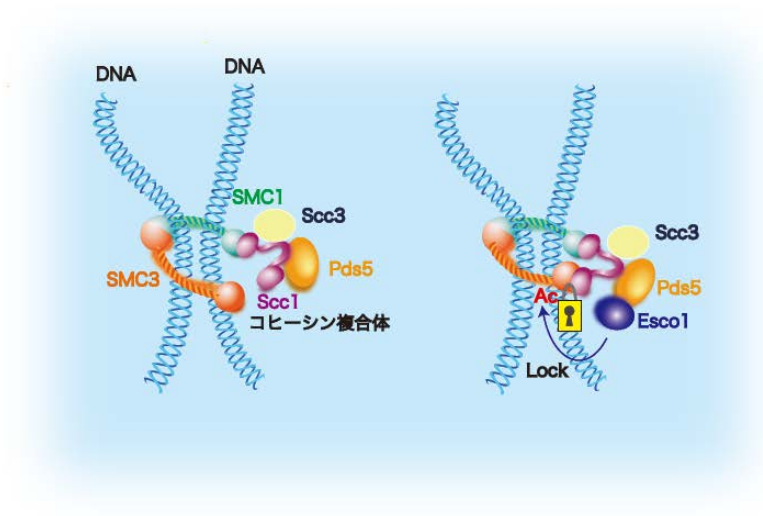


図 2

今回の発見で明らかとなった Esco1 の役割。Esco1 は Pds5 を通してコヒーシンと結合しコヒーシンをアセチル化することで、リング状のコヒーシンを DNA 上に安定に結合させる。