

遺伝情報を次の世代に正確に伝える仕組みを発見

発表者：

白髭 克彦（東京大学定量生命科学研究所 ゲノム情報解析分野 教授）

雑誌名：「*Current Biology*」

日本時間 8 月 10 日（金）午前 0 時（米国東部夏時間：9 日（木）午前 11 時）

発表のポイント：

- ◆細胞が増える際にはその遺伝情報もコピーされ、次世代においては一つの細胞に一つずつ均等に分配されなければなりません。それを可能にする酵素 ESCO2 の作用機序を明らかにしました。
- ◆ESCO2 は遺伝情報をコピーする蛋白に直接結合し、遺伝情報がコピーされるはなから分配のための足場をゲノム上に築いていました。そして、コピーする蛋白との結合がなくなると速やかに分解されることが新たに分かりました。
- ◆ESCO2 の変異は癌化や分化異常を引き起こす希少疾患の原因です。本研究成果により癌化や分化機構への理解が深まるとともに、診断、治療へ貢献できることが期待されます。

発表概要：

遺伝情報の本体であるゲノム（注 1）は染色体という構造をとり、細胞内に格納されています。染色体は細胞が増殖する際に、コピーされ、均等に次世代の細胞に 1 コピーずつ分配されます。この分配の際に、姉妹染色分体間接着因子「コヒーシン」（注 2、図 1）と呼ばれるリング状のタンパク複合体が働きます。コヒーシンは、コピーの結果生じた姉妹染色分体（注 3）をつなぎ留め、正確に 1 コピーずつ染色分体が次世代の細胞に分配されることを保証します。この際、コヒーシンはアセチル化されることで安定に二本の染色体をつなぎとめることができます。アセチル化酵素が機能するその詳細なメカニズムは不明でした。

東京大学定量生命科学研究所の白髭克彦教授の研究グループは、コヒーシンをアセチル化する酵素である ESCO2 が、DNA をコピーする蛋白複合体に直接結合することで機能を発揮し、コピー終了後には、複合体から乖離し、積極的に分解されてしまうことを発見しました。つまり遺伝情報をコピーしている現場で、分配のための足場作りは効率良く進められ、作業終了次第、責任酵素を失活させるという巧妙なメカニズムが明らかとなりました。

本成果は ESCO2 の変異が原因で起こる癌や分化異常を伴う疾患であるロバーツ症候群（注 4）の分子病態の理解および診断、治療に役立つことが期待されます。

発表内容：

遺伝情報の本体であるゲノムは人の場合、約 30 億塩基対の DNA からなり、染色体という構造を取り、細胞内にある小さな細胞核の中に格納されています（図 1）。遺伝情報を正確に次世代に伝えることは、生命の継続性にとって重要であり、その破綻はがん化や老化と密接に関連しています。染色体は細胞が増殖する際に、コピーされ、均等に次世代の細胞に 1 コピーずつ分配されますが、この分配の際に、姉妹染色分体間接着因子であるコヒーシンと呼ばれるリング状の蛋白複合体が働きます。コヒーシンは、コピーの結果生じた姉妹染色分体をつなぎ留め、正確に 1 コピーずつ染色分体が次世代の細胞に分配されることを保証します。この際、コヒーシンはアセチル化されることで安定に二本の染色体をつなぎとめることができます。コ

ヒーシンのアセチル化を担う酵素として ESCO2 が知られていましたが、このアセチル化酵素が機能するその詳細なメカニズムは不明でした。

ESCO2 をヒト培養細胞から精製し、質量分析装置により網羅的に相互作用している因子を同定しました。その結果、ゲノムをコピーする際にはたらく MCM ヘリカーゼ (注 5) を見出しました。MCM の発現量を抑えた細胞や MCM と結合できない変異型の ESCO2 は、非常に不安定で、プロテアソーム (注 6) により分解されていました。これまで、ESCO2 は、細胞がゲノムをコピーするタイミングでタンパク量が大きく増えることが知られていました。つまり、このとき、ESCO2 は MCM と結合することで安定化し、活性を發揮しているということが分かりました。一方で、コピーされる時期以外では、ESCO2 の量はかなり低く抑えられていることから、細胞は積極的に ESCO2 を分解していると考えられました。そこで、ESCO2 がゲノムのコピー終了後に分解されるメカニズムを調べるため、RNAi 手法 (注 7) を用いて分解に関わる候補因子の探索を行いました。その結果、分解するタンパク質をマーキングする酵素複合体の一つ Cul4 を見出し、加えて、その複合体と ESCO2 を仲介するタンパク質を見つけることに成功しました。この分解経路を抑制すると、ある一定のタイミングまで分解を止めることができました。しかし、その次の段階では分解が進行してしまいました。この段階の分解では、別の分解タンパクマーキング複合体 APC/C を介したものでした。このように ESCO2 の MCM ヘリカーゼとの相互作用が ESCO2 タンパクの安定性を高めており、その活性が不要なときには、ESCO2 を積極的に除去する多重のシステムが存在することが明らかとなりました。(図 2)。つまり遺伝情報をコピーしている現場で、分配のための足場作りは効率良く進められ、作業終了次第、責任酵素を失活させるという巧妙なメカニズムを細胞が有することが明らかとなりました。

細胞は、多くの酵素を備え、その活性を調節するために様々な方法で活性化、また抑制します。なぜ細胞は、ESCO2 に関して、必要のない時期に完全に除去するシステムを取り入れたのかその生物学的な意義に非常に興味を持たれます。

コヒーシンは、染色体構造構築、遺伝子発現、DNA 修復と機能は多岐に渡ります。また、コヒーシンおよび ESCO2 を含めたその修飾酵素は、癌や重篤な分化異常を伴うコヒーシン病の原因となっています。今回の ESCO2 に関する知見は、癌やコヒーシン病の分子病態の理解と診断、治療に貢献することが期待されます。

発表雑誌：

雑誌名：*Current Biology*

論文タイトル：Temporal Regulation of ESCO2 Degradation by the MCM Complex, the CUL4-DDB1-VPRBP Complex, and the Anaphase Promoting Complex

著者：Masashi Minamino*, Shouin Tei, Lumi Negishi, Masato Kanemaki, Atsunori

Yoshimura, Takashi Sutani, Masashige Bando*, Katsuhiko Shirahige*

問い合わせ先：

東京大学 定量生命科学研究所 ゲノム情報解析分野

教授 白髭 克彦 (しらひげ かつひこ)

用語解説：

注1 ゲノム 遺伝子を含むすべての DNA の総称。ゲノムはヒストンを取り込んだクロマチン構造をとり、染色体を構成し細胞核に内包されている。

注2 コヒーシン 4つのタンパク質からなる複合体。リング上の構造をとり、リング内に DNA を通して機能すると考えられている。

注3 姉妹染色分体 同じ染色体のコピーの結果生じた二本の同じ遺伝情報を持つ染色体。

注4 ロバーツ症候群 ESCO2 に変異をもつ常染色体劣性遺伝性疾患。成長遅延や四肢や顔貌の形成異常が見られる。

注5 MCM ヘリカーゼ DNA 複製フォーク上で、二本鎖 DNA を解く活性ももつ。MCM2 から MCM7 の6つのタンパク質からなる複合体。

注6 プロテアソーム 分解シグナルであるポリユビキチン標識されたタンパク質を分解する巨大な酵素複合体。

注7 RNAi 手法 特定の短い二本鎖 RNA を細胞に遺伝子導入することで、狙った mRNA を分解する方法。タンパク質の発現量を抑制することができる。

添付資料：

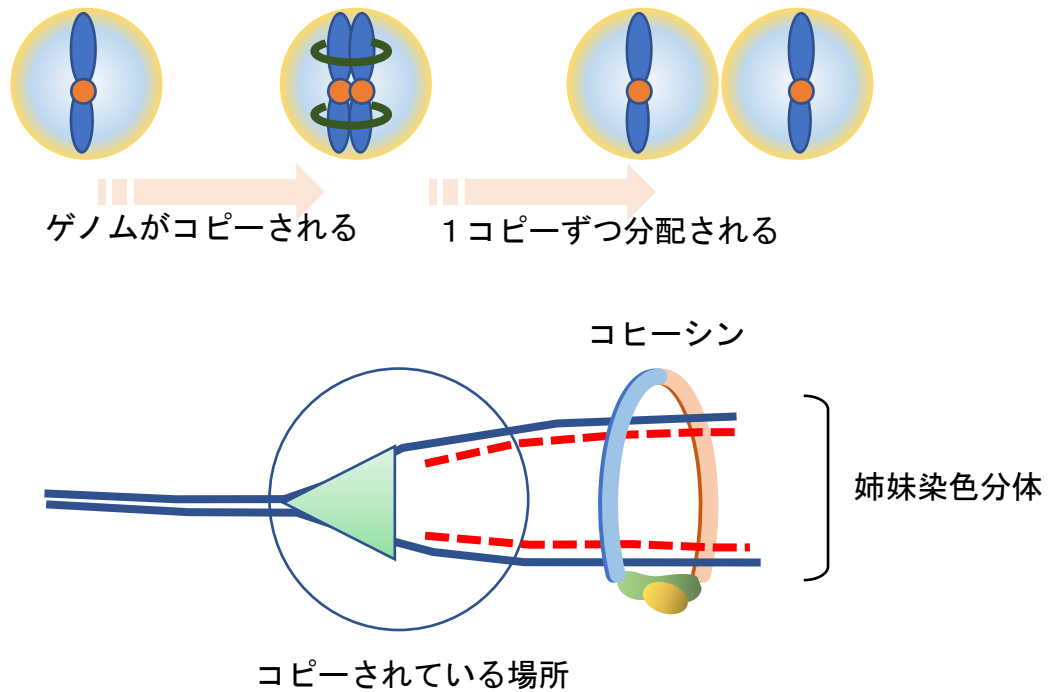


図1 姉妹染色分体間を接着するコヒーシン

細胞核の中にヒトの場合46本の染色体（22対の常染色体と1対の性染色体、図中は1本のみ示しています）が収納されています。DNAがコピーされ（点線が新生鎖DNA）、姉妹染色分体が作製されます。姉妹染色分体はバラバラにならないように、コヒーシンが繋ぎとめ、均等に次世代の細胞に分配できるようにしてします。コヒーシンは、4つのタンパク質からなるリング状の複合体として機能します。

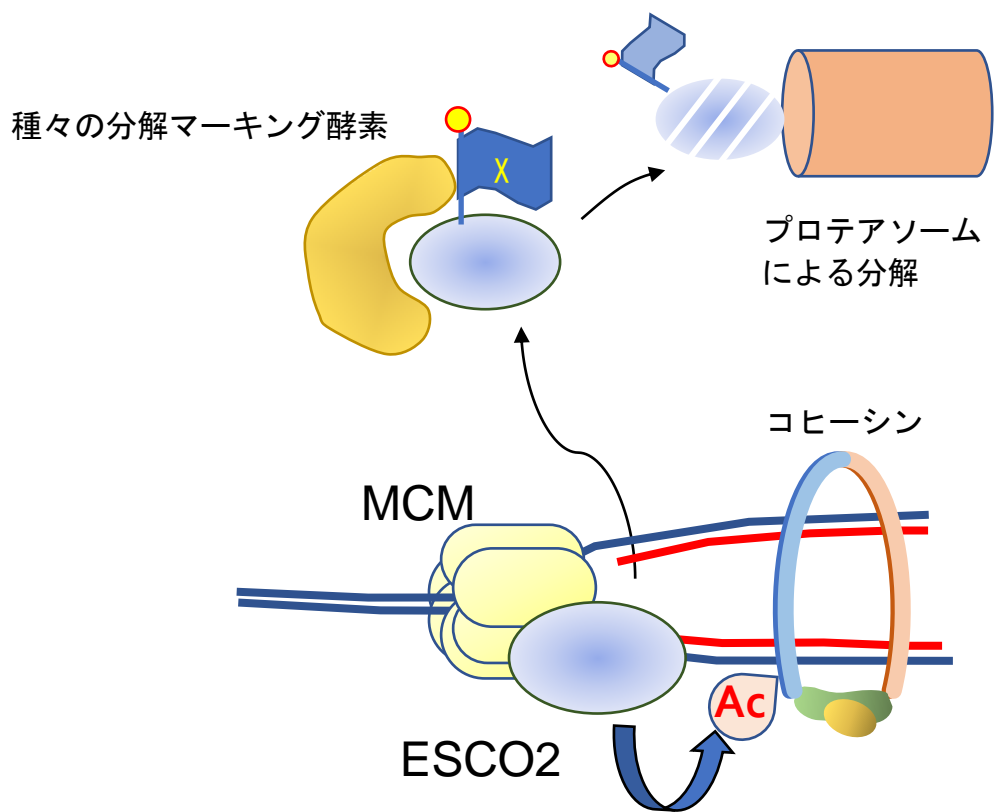


図2 ESCO2の制御機構

ESCO2は、MCMに安定に結合してコヒーシンをアセチル化 (Ac)することで、コヒーシンの結合を安定化します。ESCO2は、MCMから外れると、Cul4やAPC/Cなどのマーキング酵素により標識され、その標識を認識したプロテアソームにより分解されます。