

染色体分配の鍵をにぎるセントロメア

深川竜郎

総合研究大学院大学助教授生命体科学専攻・遺伝学専攻／情報・システム研究機構国立遺伝学研究所助教授

染色体中央部の凝縮した部分がセントロメアだ。セントロメアの働きに異常が生じると、細胞は正常に分裂できなくなり、生体システムに破綻をきたす。ゲノム配列の解読が進み、染色体の構造や機能が次々と明らかになってきたが、セントロメアにはまだ謎が多く、ゲノム上における最後の「未開の場所」といわれている。

細胞分裂の重要なエッセンスは、生物の全遺伝情報（ゲノム）を正確に複製し、分裂する娘細胞へその情報を分配することである。ゲノム情報を担うのは染色体であり、この過程は染色体分配と呼ばれている。染色体分配で中心的な役割を果たすセントロメアについて、世界中で活発な研究が行われている。

セントロメアはDNAとタンパク質からなる

細胞分裂に先立ち、染色体は複製されて倍加する。倍加した染色体は、細胞分裂期（M期）には、細胞の両極から伸び

た紡錘体に捕らえられ、娘細胞へと分配される。このときに、紡錘体が付着するための構造をキネトコア（動原体）と呼ぶ。キネトコアが形成される染色体領域をセントロメアと定義する。セントロメアはすなわち、その領域中のDNAと多数のタンパク質で構成されている。

セントロメアの役割は、単に紡錘体の付着領域というものだけではない。細胞周期の進行を制御するうえでも、きわめて重要な働きを担っている。細胞分裂の際、紡錘体に異常があったり、紡錘体とキネトコアがうまく結合していない細胞

では、一時的に細胞周期の進行が停止してしまう。細胞周期を進行させていかどうかチェックされるので、細胞のこのシステムは「紡錘体チェックポイント」と呼ばれる。チェックポイントには、いくつものセントロメアタンパク質が関与していることが報告されている。正確な染色体分配と細胞周期の進行のために、完全な機能を備えたセントロメアが染色体中に構築されることは、細胞にとって必要不可欠なことである。

セントロメア配列の重要性

セントロメアの構築に関する分子機構を解明する上で、どんな事柄に取り組まなくてはならないのだろうか。まずDNA配列の問題がある。セントロメアは、DNAと複数のタンパク質から構成されているが、DNA配列の関与については、多くの点が謎である。

セントロメアDNAには、反復配列（塩基配列の繰り返し）の多いことが知られている。たとえばヒトの場合には、サテライトDNAという種類の反復配列が、100万塩基対単位の領域に存在している。十数年前までは、このサテライトDNAがセントロメア構築に必須な配列であると多くの研究者が考えていたのである。

しかし、1993年にオーストラリアの研究者によって、「ネオセントロメア」と呼ばれる染色体領域が見いだされ、その考えがくつがえされた。本来セントロメ

アとは無関係な染色体領域が、何らかの理由で活性化されて（この活性化された領域をネオセントロメアと呼ぶ）、セントロメアとして機能している染色体が発見されたのである。

ネオセントロメアを詳細に解析した結果、そのDNAの塩基配列は、セントロメアとして機能する場合もしない場合も完全に同一であることがわかった。これは、セントロメアが構築されるための情報は、単純にDNAの塩基配列だけでは決まっていなかったことを示している。

ヒト染色体の例を紹介したが、同様の例はショウジョウバエや植物でも見つかっている。DNAの塩基配列以外の何らかの目印によって、セントロメア機能が決定される分子機構は染色体におけるエピジェネティクスとしてたいへん興味深く、この問題の解明に大きな注目が集まっている。

ヒストン分子が鍵を握る

セントロメアとしてのアイデンティティーが、DNAの塩基配列のみで決まらないのであれば、いったい何がそれを決めているのだろうか？ 考えられるのは、ヌクレオソーム構造の違いである。

染色体のDNAは、ヒストンというタンパク質に巻きついて、ヌクレオソームを形成している。セントロメア領域のヒストンには、CENP-Aと呼ばれる分子が特異的に存在し、ヌクレオソーム構造も、他の染色体領域とは明らかに異なっている。こうした特徴的なヌクレオソーム構造そのものが、セントロメアとしてのアイデンティティーを決定する可能性が高いと予想される。

すなわち、CENP-A分子が何らかの分子機構でセントロメア領域のヌクレオソームに取り込まれ、そのアイデンティティーが決定される。そしてその後、特異的なセントロメア・ヌクレオソーム構造が認識されて、複数のタンパク質複合体が集まり、紡錘体が付着するための構造が構築されるのではないだろうか。

こうしたモデルのもと、現在、タンパク質複合体分子の同定や機能の解明が多

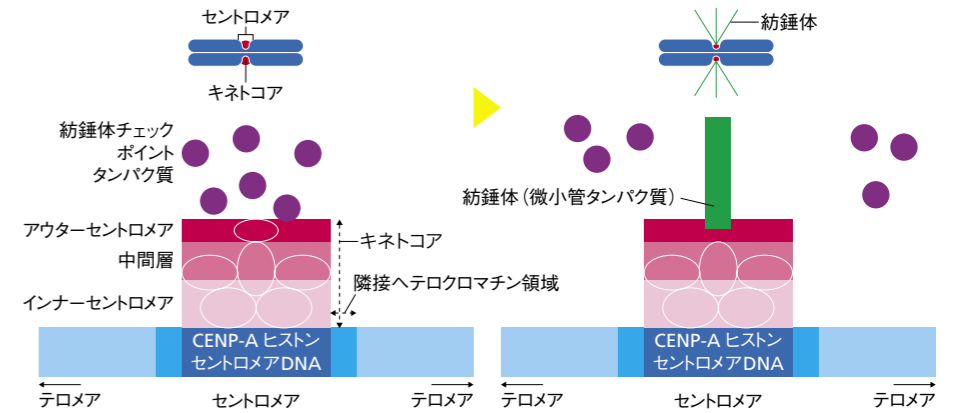


図2 細胞分裂期（M期）のセントロメア構造
複数のタンパク質がセントロメアに集合する（左）。紡錘体がキネトコアに結合すると、紡錘体チェックポイントタンパク質がキネトコアから離れる（右）。

くの研究者により行われている。われわれの研究室(遺伝研の分子遺伝研究部門)でも、どんな分子がどんな機構で働いているのかを、高等動物で精力的に探究してきた。さまざまな実験技術を工夫することが重要だが、われわれは、遺伝子ノックアウト法と人工染色体を利用した染色体工学法をセントロメア研究へいち早く導入してきた。また近年は、プロテオミクス*1という手法も組み合わせる解析を進めており、新規セントロメアタンパク質を複数種類同定している。近い将来、われわれの研究室や世界の他の研究室の成果が合わさることによって、CENP-Aがセントロメアへ取り込まれる仕組みをはじめとして、セントロメアが機能が発揮するためのさまざまな分子機構が明らかになる日も近いだろう。

癌やRNA干渉とのつながり

癌化した細胞では正常細胞と比べて染色体の数が変化していることはよく知られている。染色体分配の異常が癌化の原因であるのか、あるいは結果であるのかについては意見が分かれるところだが、最近、癌患者のセントロメアを解析することで、染色体分配の異常が癌化の原因となるケースが発見された。セントロメアの研究には、医学的にも大きな注目が集まってきている。

また科学的にも、生物学的好奇心を刺激する新しい現象が見つかっている。たとえば、セントロメア領域に隣接してヘ

テロクロマチン領域が存在するが、その形成に、RNA干渉（P25参照）という仕組みの関与が報告されている。われわれの研究室では、ヒトの染色体でも、こうしたRNA干渉とセントロメアの関係があることを世界に先がけて報告した。

セントロメア研究をはじめとする染色体研究は、地味な基礎的研究というイメージをもつ人も多いかもしれないが、他の多くの分野と連携したファッショナブルな研究となりつつあるのである。われわれもピリッと光る新しい概念の提出をめざした研究を行っていきたい。

*1 プロテオミクス 細胞中に存在する全タンパク質を網羅的に解析する手法。

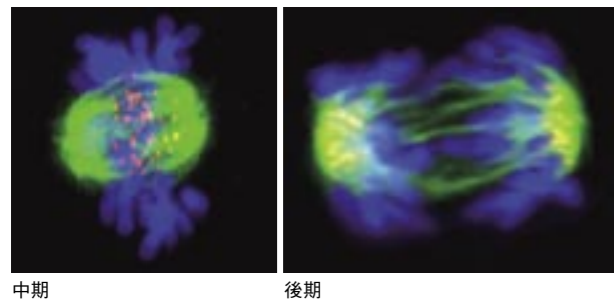
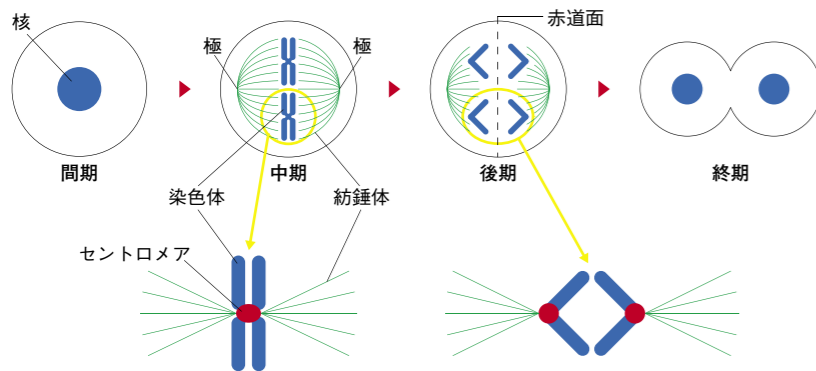


図1 細胞分裂にともなう染色体分配
写真の青は染色体、緑は紡錘体。ピンク色（写真左）と黄色（写真右）はセントロメア（キネトコア）。細胞分裂の中期に、倍加した染色体（姉妹染色分体）は、紡錘体の働きで細胞の中央（赤道面）に並び、後期になると、紡錘体に引っ張られて、姉妹染色分体が両極へ移動する。



深川竜郎（ふかがわ・たつお）
博士課程の時代にヒトゲノム構造の解析をテーマに研究していたことから、ゲノム全体を包括する染色体の動態を意識していた。より明白な染色体動態を研究テーマにしたいと思い、ポストドク時代からセントロメアを中心にした染色体分配に関する研究を続けている。最近、セントロメアが脳神経系といった高次生命現象に何らかの関係をもつかもれないという妄想を抱いている。