

コヒーシンアセチル化酵素ESCO1/ESCO2による 染色体構造制御機構

川澄 遼太郎氏（イタリアIFOM研究所 博士課程）

平成29年 6月9日（金曜日）16:00-17:00 11号館103室

要旨 コヒーシンはSMC1、SMC3、RAD21とSA1もしくはSA2の4つのサブユニットからなるリング状のタンパク質複合体である。そのリング中にDNAを包括することで高次なクロマチン構造を制御することが知られており、この働きは正確な染色体分配に必須の姉妹染色分体間接着（Sister Chromatid Cohesion, 以下SCCとする）の形成や、DNA損傷修復、転写制御に重要である。コヒーシンはコヒーシンローダーであるSCC2/SCC4複合体によりDNA上に挿入されるが、同時にコヒーシンリムーバーであるWAPLにより除去されるためコヒーシンとDNAの結合は不安定である。しかし一方で、SCC形成の際にはコヒーシンはDNA上に安定化される必要がある。コヒーシンアセチル化酵素ESCO1/ESCO2が重要な働きを担うことが示されており、コヒーシンのサブユニットの一つであるSMC3がその基質の一つとして同定されている。酵母におけるESCO1/ESCO2遺伝子のオルソログであるEco1遺伝子欠損細胞の致死性がSMC3アセチル化ミミック変異体（KN またはKQ）により抑制されること、さらにSMC3のアセチル化されない変異体（KR）が致死性を示すことなどから、Smc3がEco1が生存能力をサポートする上で主要な基質であることが示唆されている。また、アセチル化されたコヒーシンがWAPLに耐性となるというモデルが提唱され、高等真核生物でもその保存が広く信じられてきた。しかしながら、最新の報告により、マウス線維芽細胞においてはKR変異体が生存可能であるなど高等真核生物においては異なる機構が保存されている可能性が示された。本研究では、DT40細胞をもちいてESCO1/ESCO2、WAPL、SMC3の多重変異株を樹立し、染色体構造の制御におけるその機能と相互関係を解析した。その結果、既知であったSMC3のアセチル化は細胞の生存能力に、またSCCにも必須ではないことが明らかとなり、むしろ間期中におけるクロマチン構造の制御に主要な役割を果たす可能性が示された。

川澄さんはH27年度に本学修士課程を卒業し、イタリアIFOM研究所の博士課程に入学されました。本コロキウムでは、留学先での最新の研究成果についてわかりやすくお話しいただきます。