



教授 篠原 彰

(Akira SHINOHARA)

ashino@protein.osaka-u.ac.jp

准教授 古郡 麻子

(Asako FURUKOHRI)

a.furukohri@protein.osaka-u.ac.jp

助教 伊藤 将

(Masaru ITO)

msrito@protein.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.protein.osaka-u.ac.jp/genome/>

DNA鎖の交換反応である相同組換えはゲノム構造の安定化や多様性の産生に大切な役割を果たしています。体細胞分裂期にはDNAの傷の修復に、減数分裂期には染色体の分配に必須の役割を果たします。ゲノムの不安定化はガンの直接の原因であり、配偶子形成過程では不妊、流産、ダウン症などの異数体病の原因になります。当研究室では体細胞、減数分裂期の組換え反応によるゲノムの安定化の分子メカニズムとその制御、その破綻によって生じるガンなどのゲノム病態を解明するために、酵母細胞やヒト培養細胞を用いて、これらの過程に働く遺伝子、蛋白質の機能を分子生物学的、遺伝的、細胞生物学的、生化学的手法などあらゆる方法論を用いて研究を行っています。

### 真核生物の相同組換えに関わる蛋白質の解析

体細胞分裂期では相同組換えはDNA障害の修復に重要な役割を果たします。組換えはDNAの2重鎖切断で開始し、そのDNA2本鎖末端が削られて生じる1本鎖DNAを利用して、相同な2本鎖DNAを探す出す反応です。この反応には大腸菌ではRecA、真核生物ではそのホモログのRad51が単鎖DNA上に作る右巻の螺旋構造体に関わると考えられていますが(図1)、その詳細については不明な点が多くあります。真核生物ではRad51フィラメントの形成は厳密に制御されていて、さまざまな因子が必要なことが分かっています。例えば、最近同定された家族性乳癌の原因遺伝子Brca2や我々が同定して構造を決めたCsm2-Psy3複合体(図1)もRad51フィラメント形成を助ける補助因子です。我々はRad51のフィラメント形成とその機能を分子レベルで解明することを目指しています。同時に減数分裂期特異的なRecAホモログであるDmc1とその制御因子の解析も行っています。



図1. 組換えに関わるRad51フィラメント形成がCsm2-Psy3により促進される仕組み

### 染色体構造変化による減数分裂期の組換えの制御の分子機構

配偶子形成に必要な減数分裂ではDNA複製の後、核分裂が2回連続して起こり、第1分裂期では相同染色体が分配されます。分配を促進するため、相同染色体の間に物理的な結合を生み出すのが、相同組換えです。減数分裂期の相同組換えは、染色体の入れ替えを伴う交叉型組換えの形成を伴い、その数と分布が制御されています。また、減数分裂期には動的な染色体の構造体形成と染色体の再配置が組換えに伴って起こります。特に相同染色体をペアリングするシナプトネマ複合体(図2)、テロメアが核膜上で一カ所に集まるブーケ形成(図3)が知られています。減数分裂期の組換えと染色体構造との関連性から、染色体上で起こるDNAの生化学反応の分子機構についての新規概念を生み出すことを目指しています。

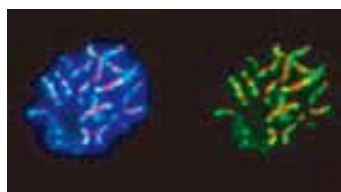


図2. シナプトネマ複合体。シナプトネマ複合体の蛋白質が線状(緑、赤)とDNA(青)に分布し、この構造体上で相同染色体が対合する

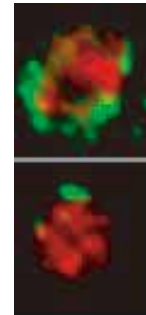


図3. 減数分裂期のテロメアのクラスタリング(ブーケ形成)。ブーケ形成ではテロメア(緑)が核の周辺部(上図)から一カ所(下図)に集まる。赤は組換えに関わる蛋白質の局在

### ヒト細胞やマウス個体での相同組換えのメカニズムとその破綻による細胞ガン化の解析

最近ではゲノムの不安定化による細胞の癌化と組換えが注目されています。高等真核生物の組換えの分子メカニズムを解明するために、ヒト細胞やマウス個体での相同組換えを解析する系を立ち上げています。特に、ヒト相同組換えに関わる因子の解析、ノックアウトマウスの作成と解析など通じて、ヒト細胞の中での組換えの分子メカニズムやその破綻による染色体異常を伴う異常(図4)に関する解析を行っています。



図4. マウス減数分裂期の染色体と組換え結節

志が高く、熱意のある人、  
世界で注目されるような  
研究を目指しましょう。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-2  
大阪大学 蛋白質研究所  
TEL: 06-6879-8624  
FAX: 06-6879-8626



研究室のHPはこちら