

|      |                    |
|------|--------------------|
| 研究区分 | 教員特別研究推進（独創・先進的研究） |
|------|--------------------|

| 研究テーマ | 過剰な染色体凝縮を防ぐタンパク質構造基盤 |       |              |    |       |
|-------|----------------------|-------|--------------|----|-------|
| 研究組織  | 代 表 者                | 所属・職名 | 薬学部・准教授      | 氏名 | 原 幸大  |
|       | 研究協力者                | 所属・職名 | 理化学研究所・主任研究員 | 氏名 | 平野 達也 |
|       |                      | 所属・職名 | 薬学部・教授       | 氏名 | 橋本 博  |
|       |                      | 所属・職名 |              | 氏名 |       |
|       | 発 表 者                | 所属・職名 | 薬学部・准教授      | 氏名 | 原 幸大  |

| 講演題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 染色体凝縮を担うコンデンシン II の制御サブユニットの構造解析                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 研究の目的、成果及び今後の展望                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>【研究目的】本研究では染色体凝縮を担うコンデンシン II とその抑制因子である MCPH1 との複合体の結晶構造を決定することで、MCPH1 がコンデンシン II による過剰な染色体凝縮をどのように抑制しているのかを原子レベルで明らかにする。コンデンシン II はヒトをはじめとする脊椎動物の分裂期染色体を形作るのに必須のタンパク質複合体であり、コアサブユニット（SMC2、SMC4）と制御サブユニット（CAP-H2、CAP-G2、CAP-D3）で構成される。これまでにコンデンシンは全ての生物種で保存されたコアサブユニットの生化学や構造解析が中心に行われ、ATP アーゼ活性を利用したクロマチンループの形成機構（染色体凝縮）に関する理解が進んだ。一方で、コンデンシン II の制御サブユニットの構造解析は行われておらず、その固有の機能については不明である。コンデンシン II の抑制因子として、胎児の脳の発達に関わる Microcephalin1 (MCPH1) が知られており、このタンパク質の欠損はコンデンシン II による過剰な染色体凝縮を引き起こす (Yamashita <i>et al.</i>, <i>JCB</i>, 2011)。さらに近年、MCPH1 の Central ドメインが CAP-G2-H2 に結合することで、染色体凝縮を制御することが報告された (Houlard <i>et al.</i>, <i>eLife</i>, 2021)。CAP-G2-H2 と MCPH1 の複合体構造に基づく詳細な相互作用の解明は、染色体凝縮の仕組みを理解する一助となるだけでなく、小頭症の原因究明にもつながる。</p> <p>【研究成果】本年度は、コンデンシン II と抑制因子との複合体の構造解析に向けて、コンデンシン II 制御サブユニット（CAP-G2-H2）の構造解析に重点を置いた。CAP-G2-H2 の立体構造は報告されておらず、MCPH1 が CAP-G2 サブユニットを直接認識して結合するのか、あるいは CAP-G2 と CAP-H2 との複合体形成が MCPH1 と結合するための足場の形成に重要なのか理解するための構造基盤となる。X 線結晶構造解析を用いた CAP-G2-H2 の構造解明に向けて、結晶化スクリーニングを実施したが、構造解析に適した有望な結晶は得られなかった。そこで、当初の実験計画の見直しと修正を行い、クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析に変更することで、4.9 Å 分解能での CAP-G2-H2 の構造解析に成功した。CAP-G2 は複数の HEAT リピートドメインで構成されるヘリックスに富んだ構造を形成しており、CAP-H2 は CAP-G2 の複数の疎水ポケットにカギと鍵穴モデルのような結合様式で相互作用していた。CAP-G2 の C 末端領域はコンデンシン I の制御サブユニットでも保存されているハープ様の構造を呈していた。一方で、N 末端領域は独自の構造を形成しており、この構造的な違いがコンデンシン II とコンデンシン I の染色体凝縮能の違いを生み出している可能性が示唆された。</p> <p>【今後の展望】コンデンシン I とコンデンシン II は SMC2 と SMC4 からなるコアサブユニットを共有する一方で、制御サブユニットのアミノ酸配列とフォールディングを多様に変化させ、進化の過程で独自の機能を持たせた。本研究成果はがんや遺伝性疾患の発症メカニズムを理解するための構造基盤となる。</p> |