

セントロメアは細胞分裂における染色体の安定な継承に不可欠である。セントロメアは特異的な DNA 配列で構成されているが、セントロメア自体はエピジェネティックに規定されており、ヒストン H3 バリエーションである CENP-A がロードされる領域がセントロメアとなる。分裂酵母では、細胞周期特異的にセントロメアに局在する Mis18 複合体が CENP-A に特異的なヒストンシャペロン Scm3 をセントロメアにリクルートすることで、CENP-A のセントロメア領域特異的なローディングに機能する。つまり、Mis18 複合体が CENP-A のセントロメア特異性を決定づける重要な因子である。Mis18 複合体は構成因子として、Mis16/RbAp46/48/Hat2、Mis18、Mis19/Eic1/Kis1、Mis20/Eic2 が知られており、様々な組み合わせの複合体モデルが提唱されている。しかし、Mis18 複合体がセントロメア領域を特異的に認識して CENP-A のローディングを引き起こすメカニズムはまだ十分には分かっていない。当研究室では、分裂酵母でセントロメア領域の破壊を誘導するシステムを開発し、セントロメア破壊を相補する応答として生じる異所的なセントロメア形成(ネオセントロメア形成)やその他の染色体再編成の研究を行ってきた。その中で、DNA 修復に関与する遺伝子を破壊してセントロメア破壊を誘導した時、その遺伝子に隣接する *mis18⁺* 遺伝子の転写が遺伝子破壊操作によって増加し、それがネオセントロメアの形成効率を促進することを見出した。このことは、本来 Mis18 複合体は CENP-A のセントロメア特異性を生み出す働きを持つが、細胞内に Mis18 が増量することによって非セントロメア領域への CENP-A ローディングを促進する働きが Mis18 複合体に生まれることを示唆している。本研究では、Mis18 の増量によって Mis18 複合体が非セントロメア領域への CENP-A ローディングを促進するメカニズムの解明を行なった。

まずは Mis18 複合体の共免疫沈降実験を進めた。その結果、Mis18 増量時には Mis18-Mis19 複合体が特異的に形成されることを見出した。次に、*mis20* 破壊株でセントロメア破壊実験を行い、Mis18-Mis19 複合体に含まれない Mis20 が非セントロメア領域への CENP-A ローディングの抑制に働いているかどうか検討した。すると、*mis20* 破壊操作によってネオセントロメア形成頻度が増加する結果が得られた。Mis20 は CENP-A の非セントロメア領域へのローディングを抑制する働きを果たしていると考えられる。以上の解析結果より、Mis18 増量時には Mis20 を含まない Mis18 複合体が特異的に生じ、その複合体が CENP-A の非セントロメア領域へのローディングを促進しているメカニズムが明らかとなった (図 1)。

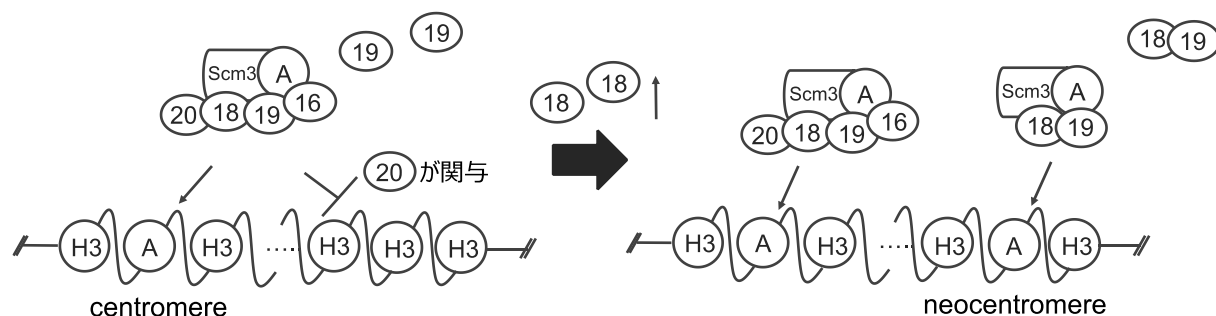


図 1. Mis18 増量時に非セントロメア領域へ CENP-A ローディングを促進する Mis18 複合体モデル