

M期における染色体構築のメカニズム

高橋 元子, 広田 亨

細胞分裂に際してゲノムDNAを安定に継承することは、生命維持の基本である。真核生物では、細胞は分裂に先立って核構造の大変換を遂げ、高度に凝縮した「M期染色体」を形づくる。その際にDNA分子がどのような機序や規則で折りたたまれるのか、は生物学の大きな謎の一つである。近年、「コンデンシン」という進化上高度に保存されたタンパク質複合体の発見とその研究によって、この染色体の構築原理という難問が氷解しつつある。本稿では、これまでに蓄積されたコンデンシンの機能と制御についての知見をまとめ、染色体構築を最新の解析技法などにより刷新された視点から概観し、さらにはコンデンシンとヒト疾患との関連性を考察する。

1. はじめに

細胞はわずか直径数十マイクロメートルという空間で、全長2メートルものゲノムDNAを複製し、娘細胞に分配する。このゲノムの分配を担う構造体が「染色体」である。複製されたDNAは、分裂期（M期）になると、コンデンシンをはじめ染色体を構成するタンパク質の働きによって小さく折りたたまれる（「凝縮」という）のと同時に、姉妹染色分体が分離する（「解離」という）。こうしてM期染色体を形成することで、小さな空間で長いDNAを短時間に効率的に分けることができ、また分配時のDNAどうしの絡まりによる損傷や、微小管による牽引などの物理的な力からDNAを守ることができる。したがって、M期において染色体構築のメカニズムが正しく機能することは、ゲノムを正確に継承するための基本である。

2. 染色体凝縮のモデル

ドイツの細胞学者Walther Flemmingが、細胞核内にアニリンで強く染まる構造を見だし、クロマチンと名づけたのが1879年のことである¹⁾。Flemmingはクロマチンが細胞分裂の際に棒状の構造物となり、それが二つに分かれて娘

細胞に分配されていく過程の精密で美しいスケッチを残した²⁾。その後多くの学者がこの棒状の構造物、すなわち染色体の謎解きに取り組むことになる。1953年にWatsonとClickはDNAの二重らせん構造を³⁾、1974年にKornbergらはヒストンタンパク質にDNAが巻きついたヌクレオソーム構造を発見した⁴⁾。1970年代以降は、X線回折パターン、電子顕微鏡像などから、より高次のクロマチン線維の折りたたまり、すなわち染色体凝縮の仮説が導かれるようになっていったが、今日に至ってもなお、新たなモデルが提唱されるように、染色体凝縮の謎解きが続いている。染色体の形状や、核型分析の際の染色体上のバンドパターンは、染色体ごとに決まっていることから、染色体は一定の原則や規則性に沿って凝縮すると考えてまず間違いはない。以下に、これまでに提唱された主だった染色体凝縮のモデルを示す（図1）。おそらく実際には、正解は一つではなく、これらの要素が複合的に用いられている可能性がある。

1) 階層的折りたたみ説（hierarchical folding model）

11 nm幅のヌクレオソームに巻いたDNAが、リンカーヒストンであるヒストンH1を伴い規則正しくらせん状に折りたたまれて30 nm幅のクロマチンファイバーとなり、その30 nmファイバーがさらに高次のらせん状に折りたたまれながら段階的に径が大きくなって、最終的に姉妹染色分体を作るというモデルである⁵⁾。教科書でも説明される広く受け入れられているモデルである。一方で近年、急速凍結したM期細胞の電子顕微鏡観察によれば、直径30 nm程度の線維状構造は検出されず、30 nmファイバーの存在の根拠となったX線構造解析のデータは、染色体周囲に存在するリボソームRNAを検出したことに由来するのではないかという議論がある⁶⁾。また、DNA染色方法を改良した最

公益財団法人がん研究会・がん研究所・実験病理部（〒135-8550 東京都江東区有明3-8-31）

How chromosomes are reorganized in mitosis

Motoko Takahashi and Toru Hirota (Division of Experimental Pathology Cancer Institute of the Japanese Foundation for Cancer Research (JFCR), 3-8-31 Ariake, Koto-ku, Tokyo 135-8550)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2017.890515

© 2017 公益社団法人日本生化学会

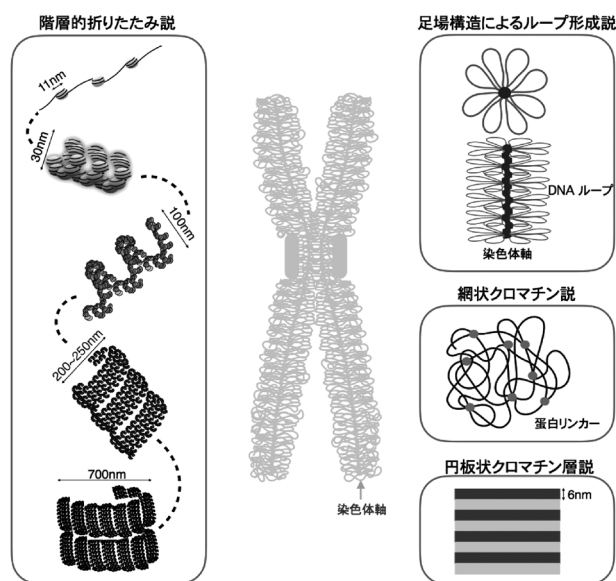


図1 染色体構築モデル

階層的折りたたみ説、足場構造によるループ形成説、網状クロマチン説、円板状クロマチン層説のそれぞれの模式図（詳細は本文参照）。

新の電子顕微鏡像の解析でも、間期と分裂期でクロマチン繊維の秩序だった構造変化は認めず、クロマチン繊維の凝縮密度の差によって間期クロマチンと分裂期染色体の形態の違いが生じることが観察されており⁷⁾、細胞内では階層的なクロマチン構築は存在しないことが示唆されている。

2) 足場構造によるループ形成説 (scaffold/radial-loop model)

M期染色体を脱ヒストン化処理し、電子顕微鏡で観察すると、染色体の中心に非ヒストン性のタンパク質による軸状の構造が検出された⁸⁾。この構造をスキヤフォールド（足場）と呼び、文字どおりそこを足場にしてDNAのループ構造が放射状に広がるようすが観察されたことから導かれたモデルである。スキヤフォールドには後に詳述するコンデンシンやトポ2、KIF4Aといった染色体構築に重要な役割を果たすタンパク質が局在している。

3) 網状クロマチン説 (chromatin network model)

染色体は、長軸方向に引き延ばす力を加えると、もとの形状に戻ろうとする。この弾力性はヌクレアーゼ処理によって失われたが、プロテアーゼで穏やかに処理した場合は、引き延ばしを維持するための力は徐々に減少したものの弾力性そのものは失われなかった⁹⁾。これらの結果から、M期染色体を形作るのはスキヤフォールド・タンパク質などの足場構造に基づくものではなく、クロマチン自体の機械的な連続が主成分ではないかとする、クロマチンネットワークモデルが提唱された。

4) 円板状クロマチン層説 (thin layers stack model)

核型解析で用いられるG-band法などの染色体バンドや、

姉妹染色分体交換や転座箇所に見られる染色体内部の境界面は、染色体長軸に対して垂直に形成され、また境界面が明瞭に認識できる¹⁰⁾。これらの観察は、上記三つのモデルでは明かな説明が難しく、染色体は約6nmの薄さの円盤状のクロマチン層が積み重なって形成されているという説である。

3. コンデンシンによる染色体凝縮

1) コンデンシンの発見

上記のようにLaemmliらが、脱ヒストン化した染色体を電子顕微鏡で観察して、足場構造によるループ形成説を報告してから⁸⁾、以後の染色体研究ではスキヤフォールド・タンパク質の同定が重要な課題の一つとなっていた。その中には、後にSMC (structural maintenance of chromosomes) と総称されるATPase活性を持つタンパク質やKleisinタンパク質、あるいはトポイソメラーゼIIの発見があり、これらの発見に日本人研究者が大きく貢献した。たとえば、仁木らは1991年に大腸菌でMukB (SMCに相当) を¹¹⁾、斉藤らは1994年にニワトリのScII (SMC2) を¹²⁾ それぞれクローニングした。また、平野らは1994年にアフリカツメガエルのXCAP-C/E (SMC2/SMC4) のヘテロ二量体を同定した¹³⁾。決定的な発見は、1997年の平野らによるコンデンシン複合体の同定である¹⁴⁾。平野らはカエル卵抽出液で再構成した染色体から、XCAP-C/Eが三つのタンパク質XCAP-D2/G/Hと五量体を形成し、このコンデンシンと名づけられた複合体が染色体凝縮活性を持つことを突き止めた。コンデンシンの発見により染色体の分子細胞生物学的研究が本格的に幕を開けた。

2) コンデンシンの構造

コンデンシン複合体あるいはそのプロトタイプは三つの生物ドメイン、すなわち真正細菌、古細菌、真核生物のすべてに存在し、生物進化の初期の段階から、複製されたDNAを分配する役割を担ってきたと考えられている¹⁵⁾。コンデンシン複合体は二つのSMCタンパク質と三つの非SMCタンパク質で構成されており、後者はKleisinサブユニットと、二つのHEATリピートタンパク質（真核生物）またはKiteタンパク質（原核生物）からなる（図2）。Kiteは近年新たに提唱された名称で、Kleisin interacting winged-helix (WH) tandem elementsの略であり、DNA結合モジュールとして知られるWHドメインを有するのが特徴である¹⁶⁾。

SMCタンパク質は中央にヒンジ領域を有し（図2A）、そこでタンパク質が二つに折れ曲がり、アミノ末端（N末端）とカルボキシル末端（C末端）が一つとなって、ATPase活性を持つヘッド・ドメインを形成する。ヒンジ領域とヘッド・ドメインの間は約50nmの長いコイルド・コイル領域からなり、二つのSMCタンパク質は互いのヒンジ領域で結合しV字型の二量体を形成する。SMCタンパク質は原核生物ではホモ二量体であるが（枯草菌はSMC/SMC、大腸菌はMukB/MukB）、真核生物ではSMC2/

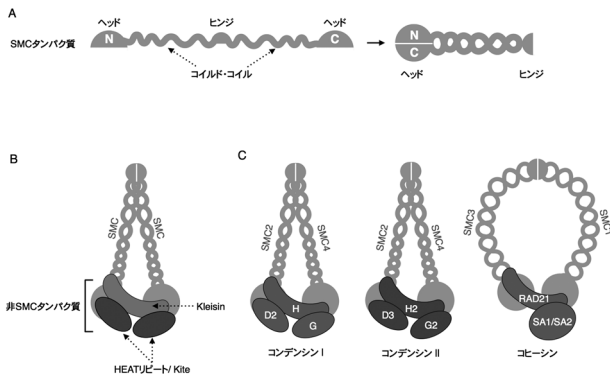


図2 コンデンシン複合体

(A) SMCタンパク質の構造。(B) コンデンシン五量体。(C) 真核生物におけるコンデンシンI、コンデンシンIIとコヒーシンの構成 (D2: CAP-D2, G: CAP-G, H: CAP-H, D3: CAP-D3, G2: CAP-G2, H2: CAP-H2)。

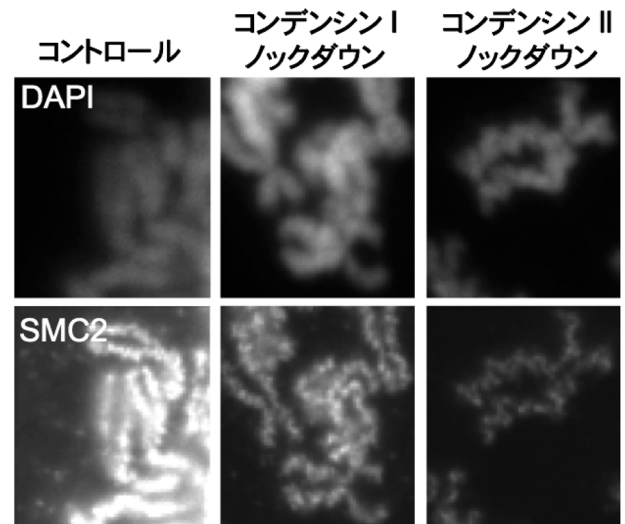
SMC4のヘテロ二量体を形成している (図2B)。

KleisinサブユニットのN末端は、一方のSMCヘッド・ドメイン近傍に位置するコイルド・コイルのneck領域に、C末端は他方のSMCヘッド・ドメインの先端にあるcap領域にそれぞれ結合する¹⁷⁾。その結果、SMC二量体とKleisinサブユニットの三つのタンパク質でリングを形成する (リングといっても形状は桿状に近い)。このリング構造とATPaseの活性により、後述するようにDNAと相互作用する。二つのHEATタンパク質あるいはKiteタンパク質はKleisinサブユニットに結合し、コンデンシンに機能を付与する重要な役割を担う。多くの真核生物には、非SMCタンパク質の異なる2種類のコンデンシン複合体 (コンデンシンIとコンデンシンII) が存在することが知られている (図2C)^{18, 19)}。これらは両者に共通のSMC2/4と、それぞれに固有の三つの非SCMタンパク質から構成されており、後述するように細胞内局在や機能に相違があることがわかっている。

3) コンデンシンの局在

ヒトには2種類のコンデンシンが存在し、それぞれ細胞周期で異なった動態を示す^{19, 20)}。コンデンシンIは間期の間は細胞質に局在し、前中期に核膜が崩壊して初めて染色体に結合して、染色体構造の中心を縦走るタンパク質の足場構造である“軸”と呼ばれる部位に濃縮する (図1)。一方、コンデンシンIIは、間期から核内に局在し、S期のDNA複製に伴いクロマチンに結合し²¹⁾、分裂前期になると染色体の形成とともに染色体の“軸”に濃縮する。このような局在の違いから、コンデンシンIとIIがそれぞれ異なる役割を担っていることが推測される (図3)。つまり、コンデンシンIIによる分裂前期での染色体凝縮は、核膜崩壊後にコンデンシンIが加わることで、さらなる高次構造の形成が起こり、染色体の構築が完成すると考えられる。

近年、ChIP-seq解析 (クロマチン免疫沈降とDNA配列解読を組み合わせた解析) によって、ゲノム上のコンデンシン結合部位をマッピングできるようになった。コンデ



コンデンシンI/II不活性化したM期染色体の形態

図3 染色体構築におけるコンデンシンIとIIの固有の働き
コンデンシンサブユニットであるCAP-D2またはCAP-D3のノックダウンによりコンデンシンIあるいはIIを不活性化した染色体の形態。M期HeLa細胞を低張液処理後、カルノア液で固定して染色体を展開し、DAPI (DNA) とSMC2抗体 (コンデンシンI/IIの共通サブユニット) で染色した。コンデンシンIIをノックダウンした染色体は、コンデンシンIのそれよりも、軸構造が大きく乱れている。

ンシンは広く染色体上に分布するが、とりわけ、セントロメアDNA, RNAポリメラーゼI (pol I) に転写されるrRNA遺伝子の繰り返し配列、pol IIIに転写されるtRNA遺伝子、5S rRNA遺伝子、pol IIに転写される遺伝子に、より多く結合していることが示されている²²⁻²⁷⁾。また、興味深いことに、コンデンシンは転写活性化領域に生じる一本鎖DNAに優先的に結合することが報告されており^{25, 28)}、これは後述するDNAとの結合様式を説明する上でつじつまが合う知見である。また、コンデンシンはM期に発現が誘導される標的遺伝子の転写調節領域間の相互作用にも関与していることが酵母におけるChIA-PET解析 (タグの配列解析を用いたクロマチン相互作用の解析法) により示されている²⁶⁾。

4) コンデンシンのDNA結合様式

コンデンシン複合体がどのようにDNAと結合しているのかは、コンデンシン研究の重要課題の一つである。SMC複合体の一つ、コヒーシン (図2B) は、そのリングの内部にDNAを通すようにしてクロマチンと結合する (このような結合様式をトポロジカルな結合と表現する)。コンデンシンにおいても枯草菌や出芽酵母を用いた研究により、コンデンシンリングの内部にDNAを通す形でトポロジカルに結合することが示唆された^{29, 30)}。実際、出芽酵母のコンデンシンと環状DNAの結合はそのDNAを線状化することや、コンデンシンのリング構造の一部にタンパク質分解酵素によって切れ目を導入することで結合が外れることが示されている。

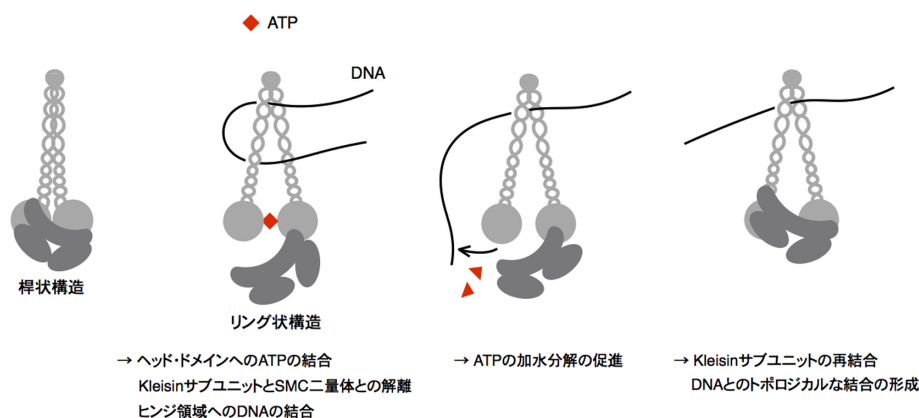


図4 コンデンシンのDNA結合様式

コンデンシンのヘッド・ドメインにATPが結合すると、桿状のSMC二量体がリング状に構造変換し、ヒンジ領域にDNAが結合するとともに、KleisinサブユニットがSMC二量体の片側から解離する。DNAの結合はATPの加水分解を促進し、その結果、再度KleisinサブユニットがSMC二量体へ結合し、最終的にDNAがコンデンシンのリング内部に捕捉される。

構造学的な解析によると、SMC2/4のヒンジ領域の構造は種を超えて保存性が高く、同部にDNAが結合することがわかっている^{31, 32)}。さらには、このヒンジ領域とDNAの結合は、一本鎖DNAの方が二本鎖DNAよりも強いことが示された³³⁾。SMCのヒンジ領域どうしは接合部を作る。コヒーシンの場合、この接合部がDNAのリング内への入り口になると考えられているが、コンデンシンの場合は、ヒンジ領域近傍のコイルド・コイルどうしが結合した状態が維持されるため、DNAの入り口にはなりにくいようだ³⁴⁾。

ヒンジ領域以外では、HEATリピートタンパク質に二本鎖DNAが結合することが示されている³⁵⁾。また、非SMCサブユニットを伴う五量体ではDNA存在下においてヘッド・ドメインのATPase活性が、SMC2/4の二量体に比べて10倍程度高まる。つまり、五量体では、HEATタンパク質にDNAが結合することで、ATPase活性が上昇することが示唆される。またHEATタンパク質を欠いたコンデンシンはM期に染色体上への局在が阻害される。したがって、HEATタンパク質へのDNA結合とSMCのATPase活性とコンデンシンの染色体局在は相互に関連していると考えられる。

さらにSMC二量体内に存在するATPase活性の役割については、枯草菌の研究で、SMCのヘッド・ドメインへのATPの結合がヒンジ領域へのDNAの結合を促進することや、ヒンジ領域へのDNAの結合により、ヘッド・ドメインのATP加水分解が促進されることが示されている^{33, 36)}。これらの観察から、ヒンジ領域とヘッド・ドメインはそれぞれDNAやATPと結合すると、互いにコイルド・コイルを伝って立体構造が変化するような仕組みがあることが想定される(図4)。

5) コンデンシンのリン酸化制御

コンデンシンの機能は、複数のM期キナーゼ、およびホスファターゼによって制御されている(図5)。リン酸化がどのようにしてコンデンシンの活性や局在を調節する

のか、その機構の詳細は未解明だが、コンデンシンのリン酸化は、M期の染色体凝縮を誘導するために必須の修飾であることが知られている。

a. M期サイクリン依存性キナーゼ (Cdk1)

酵母や後生動物のコンデンシンはM期にCdk1によりリン酸化される。*in vitro*においてコンデンシンのCAP-D2とCAP-HサブユニットがCdk1によるリン酸化を受けると、コンデンシンの二本鎖DNAにねじれを導入する活性(super-coiling活性)がきわだって上昇する³⁷⁾。Cdk1によりsuper-coiling活性を高めることが、M期で染色体の凝縮を誘導する背景として重要であると考えられる。我々は、分裂前期にCdk1がコンデンシンIIのCAP-D3のC末端部のThr1415位をリン酸化することが染色体凝縮の引き金になることを見いだした³⁸⁾。このThr残基は、核膜が壊れて染色体を分配する生物種で保存されており、活性の上がったCdk1が染色体凝縮を起こすために重要なリン酸化修飾であると予測される。

一方、酵母では、非SMCではなく、SMC4がCdk1によりリン酸化されることが知られている。出芽酵母SMC4のN末端にはリン酸化部位が複数存在するので、Cdk1の活性が低いM期の初期からリン酸化を受けやすく、それゆえにコンデンシンを活性化できるのではないかと予測されている³⁹⁾。また分裂酵母では、SMC4のリン酸化が、コンデンシンの核内移行を促すと報告されている⁴⁰⁾。哺乳類細胞にこれらに相当する機構は知られていないが、コンデンシンがCdk1の直接の基質となってM期の染色体凝縮を誘導するという関係は共通している。

b. Poloキナーゼ

コンデンシンの活性化には、Cdk1に加えて、Poloキナーゼが重要な役割を担っていることが出芽酵母の研究からわかってきた。*in vitro*でCdk1によって上昇するコンデンシンのsuper-coiling活性は、Poloが加わることによってさらに高い活性が検出されたことによる⁴¹⁾。興味深いこ

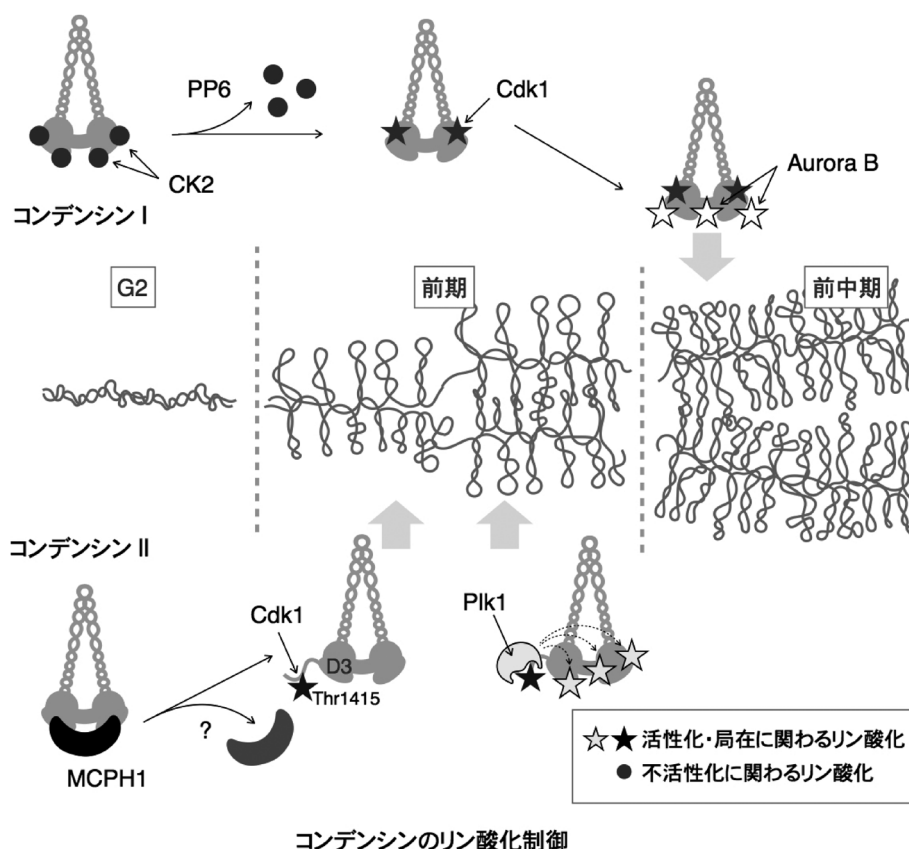


図5 コンデンシンのリン酸化制御

コンデンシンIは、間期ではCK2による抑制的リン酸化を受けているが、それらはM期にPP6により脱リン酸化される。さらにCdk1によるリン酸化で活性が高くなり、核膜崩壊後にクロマチンにアクセスできるようになるが、クロマチンへの局在はAurora Bによるリン酸化が必要である。コンデンシンIIは、間期ではMCPH1により活性が抑えられているが、M期になるとそれが外れる。Cdk1のリン酸化がCAP-D3に入るとそこにPlk1の結合が起こり、Plk1による複数箇所のリン酸化が誘導され、前期の染色体凝縮が開始する。

とにヒト細胞では、Cdk1とPoloキナーゼの一つPlk1 (Polo-like kinase 1) が直接関連していることがわかっている。すなわち、上述したCdk1がリン酸化したCAP-D3のThr1415位を、Plk1のリン酸化ペプチド結合ドメインであるPolo-box domainが認識して、Plk1がCAP-D3に結合する結果、Plk1がコンデンシンII複合体に複数のリン酸化を誘導し、コンデンシンの働きを強める³⁸⁾。つまり、M期にはCdk1とPlk1がコンデンシンIIをリン酸化して、間期レベルからは少なくとも二段階活性が上がり、前期で染色体凝縮を進めると考えられる。

c. Aurora Bキナーゼ

Aurora BはPolo同様に高度に保存されたM期キナーゼであり、M期染色体構成因子をリン酸化することにより、クロマチンへの結合および解離を調節する。コンデンシンIはその制御下にあり、Aurora Bの活性を阻害した細胞では、核膜崩壊後の染色体局在が著明に減少する⁴²⁾。M期の細胞のAurora B活性を阻害すると速やかにコンデンシンが染色体より消失することから、ターンオーバーの速いコンデンシンIがクロマチンに結合するためには常にAurora Bの活性を必要としていることがわかる。カエル卵抽出液を用いた検討では、Aurora BによるコンデンシンIの染色

体局在はCdk1活性に依存しないことが示されており⁴³⁾、Aurora Bにより特異的に受けるリン酸化によってコンデンシンIのクロマチンとの親和性を変えるのではないかと考えられる。リン酸化されたコンデンシンIのサブユニットはSDS-PAGEで泳動度の遅いバンドとして捉えることができるが、これを用いるとAurora BはCAP-D2, CAP-G, CAP-Hのリン酸化に関与していることが示唆される⁴²⁾。

出芽酵母においてもAurora B (Ipl1) とコンデンシンIとの関わりは指摘されている。出芽酵母においては、中期までよりも後期での凝縮が目立つが、この過程にはAurora BによるコンデンシンIのリン酸化が必要であると報告されている⁴⁴⁾。後述するとおりヒト細胞においても、染色体の凝縮度は後期で最も高くなるが、この後期の凝縮はAurora B活性を必要とする⁴⁵⁾。後期という染色体を分配する時期においてAurora BとコンデンシンIの関係性は酵母からヒトまで保存されている点が興味深い。

d. ホスファターゼ

ヒトのコンデンシンIは間期にcasein kinase 2 (CK2) によってリン酸化を受けていることが知られているが、このリン酸化はM期キナーゼによるものとは異なり、コンデンシンの活性を逆に抑制する⁴⁶⁾。したがってM期では、

染色体構築を進める凝縮と分離の捉え方

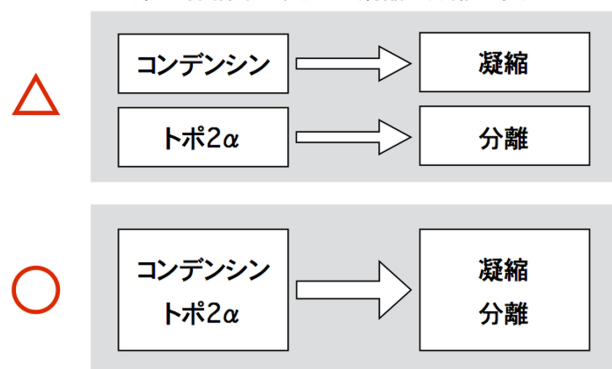


図6 凝縮と分離の基本的な考え方

染色体の凝縮と解離は従来、コンデンシンによる凝縮の進行と、トポ2 α による分離の作業との2本立てで考えられてきたが、むしろ、コンデンシンの活性とトポ2 α の活性は協調的に作用しており、両者が凝縮と分離の双方を同時に担っているという捉え方が適切であると考えられる。

CK2によりリン酸化されたコンデンシンIは脱リン酸化される必要がある、PP6ホスファターゼによって特異的にリン酸基が外される⁴⁷⁾。PP6とコンデンシンIのノックダウン実験では、ともに類似した染色体構築異常を示すことから、PP6はCK2と特異的に拮抗してコンデンシンIの働きを制御していることがわかる。

6) コンデンシンと相互作用する酵素

a. トポイソメラーゼ2 α

染色体の屋台骨となる軸構造にはコンデンシンに加えてトポイソメラーゼ2 α （トポ2）が濃縮している⁴⁸⁾。このコンデンシンとトポ2の軸への局在は相互に依存するなど機能的には強く関連していると考えられている⁴⁹⁾。酵母においてプラスミドDNAを用いた実験で、コンデンシンによるsuper-coiling活性が、DNA間の絡まりを解除するトポ2の働きを促進することが示されている^{50, 51)}。ヒト細胞においても、染色体の凝縮と姉妹染色分体の分離は表裏一体で同時に進むので、その進行にはコンデンシンとトポイソメラーゼの両方が必要であることがわかっている⁵²⁾。

そもそもトポ2は、一つのDNA鎖に一時的な二本鎖切断を入れ、そこにもう一つのDNA鎖を通すという活性を持つ酵素である。そのため、トポ2は姉妹染色分体DNA間の絡まりを解く方向にも、作る方向にも働きうる。しかし、実際にM期で絡まりを解くこと（デカテネーション）を促進して姉妹染色分体の解離を進めるのは、トポイソメラーゼとともにコンデンシンが働くためとの見方ができる⁵³⁾。つまり、コンデンシンは染色体凝縮を、トポ2は姉妹染色分体の解離をそれぞれ促進し、両者が協調して染色体構築を進めるという従来の捉え方よりも、凝縮と解離という不可分のプロセスが、コンデンシンとトポ2によって進められると理解するのが妥当と思われる（図6）。

実際にコンデンシンとトポイソメラーゼが、機能的な単位を作っているという仮説は、これまでもさまざまな実

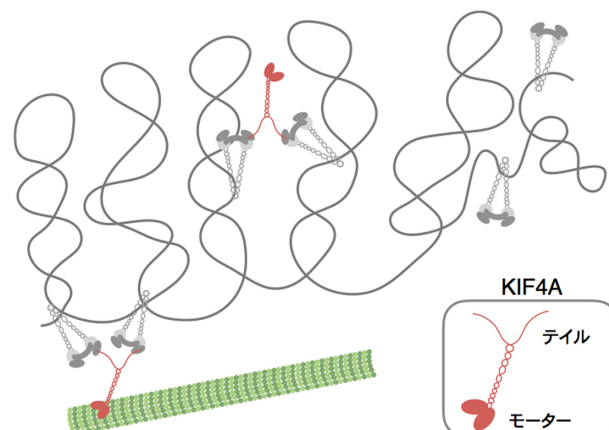


図7 KIF4Aとコンデンシンによる染色体構築のモデル

KIF4AがDNAを捕捉したコンデンシンIをテイル・ドメインで2分子捉えることで、DNAをたぐり寄せつつ、KIF4Aのモーター活性によってコンデンシンIが染色体軸に濃縮していくというモデル。

験系によって支持されている。ショウジョウバエのBarren (CAP-H) とTop2⁵⁴⁾、大腸菌のMukBとTopo IV (Top2に相当)^{55, 56)}は、ともに相互作用してデカテネーションを促進することが示されている。したがって、コンデンシンとトポ2の働きは、染色体凝縮の根幹にあると考えられ、両者の相互作用の明快な説明が待たれる。

b. クロモキネシンKIF4A

KIF4Aは多くの真核生物が持つキネシンで、積荷を載せて微小管上をプラス端方向に移動するモーター分子である。KIF4Aはコンデンシンと同様にM期染色体の軸構造に局在し、染色体の構築に関与する⁵⁷⁾。KIF4AのC末端にあるテイル・ドメインは積荷となるいろいろなタンパク質と結合するが、我々はこのテイル・ドメインがコンデンシンIのCAP-GサブユニットとM期特異的に結合することを見いだした⁵⁸⁾。CAP-Gとの結合ができないテイル・ドメインに点変異を持つ細胞では、コンデンシンIの染色体軸への局在が損なわれ、コンデンシンIによる染色体構築が進まず、セントロメア構造が脆弱になった。さらに、KIF4Aのモーター活性を阻害した変異体を発現する細胞では、コンデンシンIとの結合は保たれていたにも関わらず、コンデンシンIの染色体軸への濃縮が起らなかった。すなわち、コンデンシンIが軸構造に濃縮し、染色体を構築するためには、KIF4Aと結合し、そのモーター活性を使っていることが示唆され、キネシンのモーター活性が関与する染色体構築制御という新たな局面が見いだされた。

KIF4Aは細胞内で二量体を形成することから、理論上はKIF4AにはコンデンシンIとの結合部位が2か所あることになる。そこで、DNAと結合したコンデンシンIを2分子たぐり寄せるようにKIF4Aが結合することで、DNAにループ構造が形成されるのではないかと筆者らは考えている。KIF4Aのモーター活性によりコンデンシンIは染色体軸へ濃縮するとともに、ループ構造が完成するとの仮説が導き出される（図7）。

4. コンデンシン以外の染色体凝縮

出芽酵母においてはヒストン間の相互作用が、M期の染色体凝縮に関与することが示されている。ヒストンH4のN末端とH2A/H2Bが作る酸性の領域 (acidic patch) との結合が、M期で起こるヒストンH3のSer10のリン酸化によって促進される。これはH3のSer10がリン酸化されると脱アセチル化酵素がリクルートされて、acidic patchとの相互作用を妨げているヒストンH4のLys16のアセチル化を除くという一連の反応が起こるためと説明されている⁵⁹⁾。ヒト細胞では、H3のSer10のリン酸化を欠いても染色体は凝縮するが、こうしたヒストン間の相互作用というレベルでも凝縮度が制御されている可能性は十分にある。

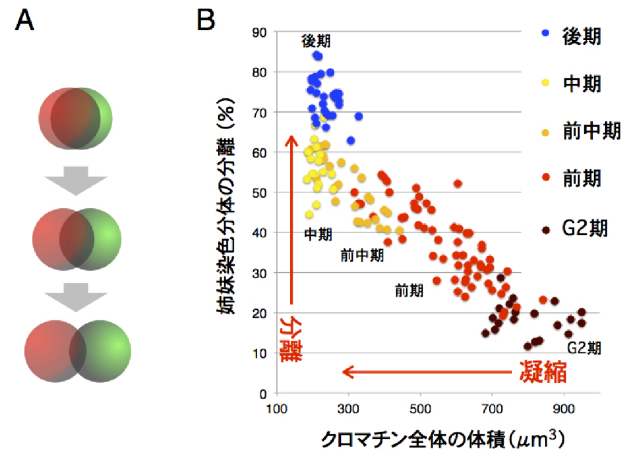
コンデンシンIとIIに共通のSMC2をロックダウンすると、前期における凝縮は欠如するが、核膜の崩壊とともに、短時間のうちにある程度の染色体凝縮が起こることが観察されている¹⁹⁾。この凝縮はコンデンシン以外の機構で誘導されると解釈できるが、凝縮のタイミングを詳細に観察すると、核膜が消失してクロマチンが細胞質成分に触れることと関連がありそうだが、その実体は不明である。コンデンシンがない状況では、ホスファターゼPP1 (Repo-Man-PP1) に拮抗して染色体の凝縮を維持する活性が関与する可能性がある⁶⁰⁾。その凝縮維持活性はAurora Bが担うこと以外はよくわかっていないが、上記のヒストン間相互作用による凝縮活性が関与するのかもしれない。あるいは、核膜崩壊後に Mg^{2+} 、 Ca^{2+} など2価陽イオンの濃度が変化することと関連している可能性もある。これらのイオンによってDNAの負電荷が中和され、DNA鎖間の反発を抑えることによって、染色体の凝縮度が増すことが*in vitro*, *in vivo*で示されている。

染色体の被覆構造もまた染色体構築に関与する。コンデンシンを中心とした軸構造に加えて、染色体の周囲を被覆する構造物があることが見いだされ、それを構成するタンパク質が染色体の形成に寄与することが指摘されている。そうしたタンパク質の多くは間期には核小体に濃縮し、M期で核小体が消失すると凝縮中の染色体の周囲を覆うようになることが電子顕微鏡解析によって示された⁶¹⁾。なかでも病理診断で細胞増殖性の指標であるKi-67は、この被覆構造の主たる構成分子で⁶²⁾、その形成に必要であることがわかっている。正の電荷を持つKi-67は、それが染色体をくまどるように局在することによって姉妹染色分体や染色体どうしを分散させる効果があると説明されている⁶³⁾。またKi-67は脱リン酸化酵素PP1とも結合していることが知られており、ここにもリン酸化による制御機構があると思われる⁶⁴⁾。

5. 染色体構築の多層的解析

1) 染色体凝縮の定量的な顕微鏡解析

M期の進行に伴う染色体の凝縮程度を明らかにすべく、



染色体凝縮と姉妹染色分体の分離との関連性

図8 染色体凝縮と姉妹染色分体の分離の関連性

(A) 2種類のヌクレオシド誘導体をDNAに取り込ませることにより、姉妹染色分体を別々の蛍光色に標識した。もともとは2色が重なっていた姉妹染色分体は、分離が進むと重複する割合が減少する。姉妹染色分体が重なり合う体積のクロマチン全体の体積に対する割合を算出する。(B) G2期より後期の細胞について、クロマチン全体の体積 (横軸) と姉妹染色分体の分離度 (縦軸) をプロットすると、凝縮と分離が並行して進行することが示唆される。

蛍光標識ヒストン発現細胞のライブイメージング解析がなされている。一つの細胞で染色体の体積変化を追うと、期待どおり前期より体積が減少し始めたが、後期において最も強く凝縮することが示された⁴⁵⁾。この後期の凝縮は、この時期に染色体の局在量が最大となるコンデンシンIが関与するに違いない。分離した姉妹染色分体が両極へ動きつつ染色体の腕部を収縮させることで娘細胞への分配を確実にしていると考えられる⁶⁵⁾。興味深いことに、この後期の凝縮には、微小管の動態やAurora B活性にも依存していることが示されている。

凝縮の進んだヒトの中期染色体では姉妹染色分体を別々に識別できる。凝縮と姉妹染色分体の分離過程との関連性を調べるために、2種類のヌクレオシド誘導体によって姉妹染色分体を別々の蛍光色に標識した細胞を用いて、姉妹染色分体が重なり合う領域を抽出することによって、分離過程の定量的解析がなされた⁵²⁾。この実験系を用いることで、前期において大部分の姉妹染色分体の分離が完了していることがわかった (図8)。前期での分離はトポ2の機能阻害によって抑えられたが、コンデンシンIIの機能阻害によっても抑制された。つまり、前期における染色体の凝縮は、姉妹染色分体の分離を伴って進行しており、この過程はコンデンシンIIとトポ2によって協調的に制御されていることが示唆された。前期での変化を詳細に観察すると、凝縮が一度弛緩して膨張するようにみえるポイントの存在が指摘されており、姉妹染色分体を結合していた接着の解除による染色体の形態変化であろうと予測されている⁶⁶⁾。

また分裂酵母においては、染色体上の蛍光標識した2点間の距離によって凝縮度を予測するという実験により、コン

デンシン、トボ2に加えて、Auroraキナーゼの必要性が示され、これらの分子が生物種を超えて重要な役割を担っていると考えられている⁶⁷⁾。さらに、ヒト細胞の染色体の体積測定を自動化することにより、M期の、特に前期での染色体凝縮に関わる分子が網羅的に調べられた。その結果、コンデンシンII以外でこれまで凝縮との関わりが知られていなかった分子が同定されており、今後の解析が待たれる⁶⁸⁾。

2) 染色体軸構造の超微構造

従来の光学解像限界を超えた顕微鏡を活用して、染色体のより詳細な構造の観察が進められている。ヒト細胞を低張液処理することによって分離した染色体を、超解像度顕微鏡(3D-SIM法)と集束イオン/電子ビーム加工観察装置(FIB/SEM法)で解析したところ、染色体軸ではコンデンシンやトボ2といった軸構成分子が、DNAの二本鎖のように、二本の軸がよじれた構造をとっていることが示されている⁶⁹⁾。DNAのループ構造をいかに束ねて高次構造を構築するのかを解く上で示唆に富む知見である。

3) 新しいゲノム学的解析による知見

近年、細胞内でDNAの領域と領域がどのような空間的距離をとるのかを網羅的に調べる3C(chromosome conformation capture)法、およびHi-Cと総称されるその変法が開発された。これを用いた解析によって、間期のクロマチンには数メガ塩基長の区画がありその中にTAD(topologically associated domain:TAD)と呼ばれる機能的まとまり(ドメイン)が作られることが明らかになりつつある⁷⁰⁾。ところがM期になると、こうした区画やドメインはすべて消失して、染色体のどの領域間の距離もほぼ一樣になることが示された⁷¹⁾。このデータに基づくクロマチン線維のシミュレーション解析は、M期の染色体は~80 kb程度のループを連続的に形成しかつそのループを束ねている足場が線状に並んだ構造をとっていると予測している。これらの結果は、クロマチン線維にはいくつかの階層があるという説を覆し、染色体は一樣にその中心に足場を持つループ構造をとっていることを示唆するものである。染色体はコンデンシンおよびトボ2が濃縮する軸構造によって形作られている、という捉え方をさらに裏づける知見である。

6. コンデンシンとヒト疾患

1) 小頭症

コンデンシンとヒトの疾患との関連は、小頭症において見いだされた。MCPH1は常染色体劣性遺伝である原発性小頭症の原因遺伝子の一つであるが、これに変異を持つ細胞のM期での染色体凝縮は通常よりも早いタイミングで起こることが報告された^{72,73)}。その後、MCPH1はコンデンシンIIと特異的に結合してその働きを抑えていることが示された。MCPH1は分子のN末端部と中央部でそれぞれコンデンシンIIのHEATサブユニットCAP-D3とCAP-G2

と相互作用する⁷³⁾。MCPH1による抑制解除がコンデンシンIIの活性化タイミングを制御することから、MCPH1とコンデンシンIIとの結合とM期特異的なリン酸化との関連性が予見される。

コンデンシンの重要性は個体レベルでも検討され、細胞や*in vitro*で示されてきたとおり、コンデンシンは生体でも染色体凝縮に不可欠な役割を担っている^{74,75)}。コンデンシンを神経幹細胞において条件的にノックアウトすると、染色体の構築が乱れて、姉妹染色分体の形成不全から染色体の分配が阻害された。その結果、神経細胞の数が減少し、大脳皮質の低形成に至ることが示唆されている⁷⁴⁾。

注目すべきことに、個体レベルの解析では、コンデンシンIよりもコンデンシンIIの欠損の方が、染色体構築に大きな影響が現れる^{74,75)}。そこでCAP-H2に点変異を持ち低機能のコンデンシンIIをかかえるマウスを解析したところ、神経幹細胞の染色体分配異常と増殖障害を伴い、小頭症様の病像を呈することが示された⁷⁶⁾。これらの結果は、コンデンシンの機能不全が小頭症の病態形成に寄与することを示唆している。実際に、小頭症患者のゲノム解析から、コンデンシンのサブユニットのCAP-D2, CAP-H, CAP-D3の変異が見つかっている。

2) がん

染色体分配の異常により染色体構造が変化する「染色体不安定性」は、多くのがんに共通して現れる性質であり、がんがゲノム的に不均一な細胞集団となることを促進する背景として重要である。染色体構造の異常は、ラギング染色体やDNAブリッジといった分配時の異常が原因で発生するので、コンデンシンをはじめとした染色体構築因子の機能不全とがんの関連が注目されている。その一方で、がんのゲノム解析によって、染色体制御因子の各ゲノム変異の頻度はそれほど高くないことがわかってきている。

コンデンシンの機能異常はがんの病態形成に寄与するのであろうか。実験的にミスセンス変異を有するCAP-H2を発現したマウスでは、染色体分配時に姉妹染色分体の絡まりの解消が遅れる。その結果、染色体構造異常や多倍体細胞を生じるが、そこにがん抑制遺伝子p53の欠失が加わり、染色体構造異常を持つ細胞の生存が許容できるようになると、T細胞性のリンパ腫が生じることが示されている⁷⁷⁾。コンデンシンとがんとの関係を探る重要な手がかりである。

コンデンシンIとコンデンシンIIは、生物種や細胞の種類に応じて細胞内の量比はさまざまで、一口に染色体といってもその構築は多様であることが推察される。コンデンシンは五量体を形成して働き、かつこれまで述べてきたように、それぞれのサブユニットの特異的な役割が明らかになりつつある。がん細胞ではコンデンシンIとIIの量比、あるいは各サブユニットの量的な不均衡があり、病理的な染色体構造を作っている可能性があり、これからの解析を待ちたい。The Cancer Genome Atlas (TCGA) のデータによれば、コンデンシンやコヒーシンを構成するサブユニッ

トごとの変異頻度で捉えるのではなく、一つの機能体をなす複合体として変異頻度を数えると、変異はさほど少なくはないとの指摘もあり、各サブユニットの質的变化の寄与もありそうだ⁷⁸⁾。

7. おわりに

M期染色体の成り立ちを理解するまでの道のりはまだ長い。しかし、染色体軸を足場にしたループ構造があり、それが基調となり染色体ができていると捉えることができるところまではたどり着いた。染色体軸やループはいつどのように形成されるのか、それを解く上でコンデンシンの働きを素通りすることはできない。コンデンシンはコヒーシンのようにDNAを囲むのか、super-coiling活性がどのように使われているのか、コンデンシンIとIIの機能的な違いは何か、といった基本的な疑問が山積しており、それらを一つ一つ明らかにしていくことが必須である。染色体の構築異常と疾患との関連を明らかにするのは、こうした仕組みを理解して初めて可能となるというのが正論だが、病態から教わることもあるに違いない。生化学をはじめ従来からのアプローチを基盤として、今後、ゲノム学的情報と顕微鏡学的情報を結びつけることに成功するならば、一段深く、染色体構築の謎に迫れるはずと期待している。

謝辞

本稿で紹介した筆者らの研究を行うにあたり、東北大学加齢医学研究所の田中耕三先生、サントリー生命科学財団の菅瀬謙治先生と古川亜矢子先生、筑波大学の木村圭志先生、がん研究会がん化学療法センターの竹本愛先生には多大なご協力をいただきました。深く感謝の意を表します。また日夜、染色体の謎を共に探究する当研究室のメンバーにこの場をお借りしてお礼を申し上げたい。

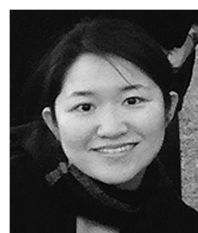
文 献

- 1) Paweletz, N. (2001) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **1**, 72–75.
- 2) Flemming, W. (1882) *Zellsubstanz, Kern und Zelltheilung*, F.C.W. Vogel. Leipzig.
- 3) Watson, J.D. & Crick, F.H.C. (1953) *Nature*, **171**, 737–738.
- 4) Kornberg, R.D. (1974) *Science*, **184**, 868–871.
- 5) Sedat, J. & Manuelidis, L. (1978) *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **42**, 331–350.
- 6) Nishino, Y., Eltsov, M., Joti, Y., Ito, K., Takata, H., Takahashi, Y., Hihara, S., Frangakis, A.S., Imamoto, N., Ishikawa, T., & Maeshima, K. (2012) *EMBO J.*, **31**, 1644–1653.
- 7) Ou, H.D., Phan, S., Deerinck, T.J., Thor, A., Ellisman, M.H., & O'Shea, C.C. (2017) *Science*, **357**, eaag0025.
- 8) Paulson, J.R. & Laemmli, U.K. (1977) *Cell*, **12**, 817–828.
- 9) Poirier, M.G. & Marko, J.F. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 15393–15397.
- 10) Daban, J.R. (2015) *Sci. Rep.*, **5**, 14891.
- 11) Niki, H., Jaffé, A., Imamura, R., Ogura, T., & Hiraga, S. (1991) *EMBO J.*, **10**, 183–193.
- 12) Saitoh, N., Goldberg, I.G., Wood, E.R., & Earnshaw, W.C. (1994) *J. Cell Biol.*, **127**, 303–318.
- 13) Hirano, T. & Mitchison, T.J. (1994) *Cell*, **79**, 449–458.
- 14) Hirano, T., Kobayashi, R., & Hirano, M. (1997) *Cell*, **89**, 511–521.
- 15) Hirano, T. (2016) *Cell*, **164**, 847–857.
- 16) Palecek, J.J. & Gruber, S. (2015) *Structure*, **23**, 2183–2190.
- 17) Bürmann, F., Shin, H.C., Basquin, J., Soh, Y.M., Giménez-Oya, V., Kim, Y.G., Oh, B.H., & Gruber, S. (2013) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **20**, 371–379.
- 18) Ono, T., Losada, A., Hirano, M., Myers, M.P., Neuwald, A.F., & Hirano, T. (2003) *Cell*, **115**, 109–121.
- 19) Hirota, T., Gerlich, D., Koch, B., Ellenberg, J., & Peters, J.M. (2004) *J. Cell Sci.*, **117**, 6435–6445.
- 20) Ono, T., Fang, Y., Spector, D.L., & Hirano, T. (2004) *Mol. Biol. Cell*, **15**, 3296–3308.
- 21) Ono, T., Yamashita, D., & Hirano, T. (2013) *J. Cell Biol.*, **200**, 429–441.
- 22) Wang, B.D., Eyre, D., Basrai, M., Lichten, M., & Strunnikov, A. (2005) *Mol. Cell Biol.*, **25**, 7216–7225.
- 23) D'Ambrosio, C., Schmidt, C.K., Katou, Y., Kelly, G., Itoh, T., Shirahige, K., & Uhlmann, F. (2008) *Genes Dev.*, **22**, 2215–2227.
- 24) Nakazawa, N., Nakamura, T., Kokubu, A., Ebe, M., Nagao, K., & Yanagida, M. (2008) *J. Cell Biol.*, **180**, 1115–1131.
- 25) Sutani, T., Sakata, T., Nakato, R., Masuda, K., Ishibashi, M., Yamashita, D., Suzuki, Y., Hirano, T., Bando, M., & Shirahige, K. (2015) *Nat. Commun.*, **6**, 7815.
- 26) Kim, K.D., Tanizawa, H., Iwasaki, O., & Noma, K. (2016) *Nat. Genet.*, **48**, 1242–1252.
- 27) Kranz, A.L., Jiao, C.Y., Winterkorn, L.H., Albritton, S.E., Kramer, M., & Ercan, S. (2013) *Genome Biol.*, **14**, R112.
- 28) Akai, Y., Kurokawa, Y., Nakazawa, N., Tonami-Murakami, Y., Suzuki, Y., Yoshimura, S.H., Iwasaki, H., Shiroya, Y., Nakamura, T., Shibata, E., & Yanagida, M. (2011) *Open Biol.*, **1**, 110023.
- 29) Wilhelm, L., Bürmann, F., Minnen, A., Shin, H.C., Toseland, C.P., Oh, B.H., & Gruber, S. (2015) *eLife*, **4**, 06659.
- 30) Cuylen, S., Metz, J., & Haering, C.H. (2011) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **18**, 894–901.
- 31) Hirano, M. & Hirano, T. (2002) *EMBO J.*, **21**, 5733–5744.
- 32) Griesse, J.J., Witte, G., & Hopfner, K.P. (2010) *Nucleic Acids Res.*, **38**, 3454–3465.
- 33) Hirano, M. & Hirano, T. (1998) *EMBO J.*, **17**, 7139–7148.
- 34) Uchiyama, S., Kawahara, K., Hosokawa, Y., Fukakusa, S., Oki, H., Nakamura, S., Kojima, Y., Noda, M., Takino, R., Miyahara, Y., Maruno, T., Kobayashi, Y., Ohkubo, T., & Fukui, K. (2015) *J. Biol. Chem.*, **290**, 29461–29477.
- 35) Piazza, I., Rutkowska, A., Ori, A., Walczak, M., Metz, J., Peluchano, V., Beck, M., & Haering, C.H. (2014) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **21**, 560–568.
- 36) Soh, Y.M., Bürmann, F., Shin, H.C., Oda, T., Jin, K.S., Toseland, C.P., Kim, C., Lee, H., Kim, S.J., Kong, M.S., Durand-Diebold, M.L., Kim, Y.G., Kim, H.M., Lee, N.K., Sato, M., Oh, B.H., & Gruber, S. (2015) *Mol. Cell*, **57**, 290–303.
- 37) Kimura, K., Hirano, M., Kobayashi, R., & Hirano, T. (1998) *Science*, **282**, 487–490.
- 38) Abe, S., Nagasaka, K., Hirayama, Y., Kozuka-Hata, H., Oyama, M., Aoyagi, Y., Obuse, C., & Hirota, T. (2011) *Genes Dev.*, **25**, 863–874.
- 39) Robellet, X., Thattikota, Y., Wang, F., Wee, T.L., Pascariu, M., Shankar, S., Bonneil, É., Brown, C.M., & D'Amours, D. (2015) *Genes Dev.*, **29**, 426–439.
- 40) Sutani, T., Yuasa, T., Tomonaga, T., Dohmae, N., Takio, K., & Yanagida, M. (1999) *Genes Dev.*, **13**, 2271–2283.

- 41) St-Pierre, J., Douziech, M., Bazile, F., Pascariu, M., Bonneil, E., Sauvé, V., Ratsima, H., & D'Amours, D. (2009) *Mol. Cell*, **34**, 416–426.
- 42) Lipp, J.J., Hirota, T., Poser, I., & Peters, J.M. (2007) *J. Cell Sci.*, **120**, 1245–1255.
- 43) Takemoto, A., Murayama, A., Katano, M., Urano, T., Furukawa, K., Yokoyama, S., Yanagisawa, J., Hanaoka, F., & Kimura, K. (2007) *Nucleic Acids Res.*, **35**, 2403–2412.
- 44) Lavoie, B.D., Hogan, E., & Koshland, D. (2004) *Genes Dev.*, **18**, 76–87.
- 45) Mora-Bermúdez, F., Gerlich, D., & Ellenberg, J. (2007) *Nat. Cell Biol.*, **9**, 822–831.
- 46) Takemoto, A., Kimura, K., Yanagisawa, J., Yokoyama, S., & Hanaoka, F. (2006) *EMBO J.*, **25**, 5339–5348.
- 47) Rusin, S.F., Schlosser, K.A., Adamo, M.E., & Kettenbach, A.N. (2015) *Sci. Signal.*, **8**, rs12.
- 48) Maeshima, K. & Laemmli, U.K. (2003) *Dev. Cell*, **4**, 467–480.
- 49) Savvidou, E., Cobbe, N., Steffensen, S., Cotterill, S., & Heck, M.M. (2005) *J. Cell Sci.*, **118**, 2529–2543.
- 50) Baxter, J., Sen, N., Martínez, V.L., De Carandini, M.E., Schwartzman, J.B., Diffley, J.F., & Aragón, L. (2011) *Science*, **331**, 1328–1332.
- 51) Charbin, A., Bouchoux, C., & Uhlmann, F. (2014) *Nucleic Acids Res.*, **42**, 340–348.
- 52) Nagasaka, K., Hossain, M.J., Roberti, M.J., Ellenberg, J., & Hirota, T. (2016) *Nat. Cell Biol.*, **18**, 692–699.
- 53) Sen, N., Leonard, J., Torres, R., Garcia-Luis, J., Palou-Marin, G., & Aragón, L. (2016) *Mol. Cell*, **64**, 134–147.
- 54) Bhat, M.A., Philp, A.V., Glover, D.M., & Bellen, H.J. (1996) *Cell*, **87**, 1103–1114.
- 55) Hayama, R. & Mariani, K.J. (2010) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 18826–18831.
- 56) Li, Y., Stewart, N.K., Berger, A.J., Vos, S., Schoeffler, A.J., Berger, J.M., Chait, B.T., & Oakley, M.G. (2010) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 18832–18837.
- 57) Takahashi, M., Tanaka, K., Wakai, T., & Hirota, T. (2016) *Biomed. Res.*, **37**, 161–165.
- 58) Takahashi, M., Wakai, T., & Hirota, T. (2016) *Genes Dev.*, **30**, 1931–1936.
- 59) Wilkins, B.J., Rall, N.A., Ostwal, Y., Kruitwagen, T., Hiragami-Hamada, K., Winkler, M., Barral, Y., Fischle, W., & Neumann, H. (2014) *Science*, **343**, 77–80.
- 60) Vagnarelli, P., Hudson, D.F., Ribeiro, S.A., Trinkle-Mulcahy, L., Spence, J.M., Lai, F., Farr, C.J., Lamond, A.I., & Earnshaw, W.C. (2006) *Nat. Cell Biol.*, **8**, 1133–1142.
- 61) Booth, D.G., Beckett, A.J., Molina, O., Samejima, I., Masumoto, H., Kouprina, N., Larionov, V., Prior, I.A., & Earnshaw, W.C. (2016) *Mol. Cell*, **64**, 790–802.
- 62) Verheijen, R., Kuijpers, H.J., van Driel, R., Beck, J.L., van Dierendonck, J.H., Brakenhoff, G.J., & Ramaekers, F.C. (1989) *J. Cell Sci.*, **92**, 531–540.
- 63) Cuylen, S., Blaukopf, C., Politi, A.Z., Müller-Reichert, T., Neumann, B., Poser, I., Ellenberg, J., Hyman, A.A., & Gerlich, D.W. (2016) *Nature*, **535**, 308–312.
- 64) Booth, D.G., Takagi, M., Sanchez-Pulido, L., Petfalski, E., Vargiu, G., Samejima, K., Imamoto, N., Ponting, C.P., Tollervey, D., Earnshaw, W.C., & Vagnarelli, P. (2014) *eLife*, **3**, e01641.
- 65) Gerlich, D., Hirota, T., Koch, B., Peters, J.M., & Ellenberg, J. (2006) *Curr. Biol.*, **16**, 333–344.
- 66) Liang, Z., Zickler, D., Prentiss, M., Chang, F.S., Witz, G., Maeshima, K., & Kleckner, N. (2015) *Cell*, **161**, 1124–1137.
- 67) Petrova, B., Dehler, S., Kruitwagen, T., Hériché, J.K., Miura, K., & Haering, C.H. (2013) *Mol. Cell Biol.*, **33**, 984–998.
- 68) Hériché, J.K., Lees, J.G., Morilla, I., Walter, T., Petrova, B., Roberti, M.J., Hossain, M.J., Adler, P., Fernández, J.M., Krallinger, M., Haering, C.H., Vilo, J., Valencia, A., Ranea, J.A., Orengo, C., & Ellenberg, J. (2014) *Mol. Biol. Cell*, **25**, 2522–2536.
- 69) Poonperm, R., Takata, H., Hamano, T., Matsuda, A., Uchiyama, S., Hiraoka, Y., & Fukui, K. (2015) *Sci. Rep.*, **5**, 11916.
- 70) Markaki, Y., Gunkel, M., Schermelleh, L., Beichmanis, S., Neumann, J., Heidemann, M., Leonhardt, H., Eick, D., Cremer, C., & Cremer, T. (2010) *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, **75**, 475–492.
- 71) Naumova, N., Imakaev, M., Fudenberg, G., Zhan, Y., Lajoie, B.R., Mirny, L.A., & Dekker, J. (2013) *Science*, **342**, 948–953.
- 72) Trimborn, M., Schindler, D., Neitzel, H., & Hirano, T. (2006) *Cell Cycle*, **5**, 322–326.
- 73) Yamashita, D., Shintomi, K., Ono, T., Gavvovidis, I., Schindler, D., Neitzel, H., Trimborn, M., & Hirano, T. (2011) *J. Cell Biol.*, **194**, 841–854.
- 74) Nishide, K. & Hirano, T. (2014) *PLoS Genet.*, **10**, e1004847.
- 75) Houliard, M., Godwin, J., Metson, J., Lee, J., Hirano, T., & Nasmyth, K. (2015) *Nat. Cell Biol.*, **17**, 771–781.
- 76) Martin, C.A., Murray, J.E., Carroll, P., Leitch, A., Mackenzie, K.J., Halachev, M., Fetit, A.E., Keith, C., Bicknell, L.S., Fluteau, A., Gautier, P., Hall, E.A., Joss, S., Soares, G., Silva, J., Bober, M.B., Duker, A., Wise, C.A., Quigley, A.J., Phadke, S.R., Wood, A.J., Vagnarelli, P., & Jackson, A.P.; Deciphering Developmental Disorders Study. (2016) *Genes Dev.*, **30**, 2158–2172.
- 77) Woodward, J., Taylor, G.C., Soares, D.C., Boyle, S., Sie, D., Read, D., Chathoth, K., Vukovic, M., Tarrats, N., Jamieson, D., Campbell, K.J., Blyth, K., Acosta, J.C., Ylstra, B., Arends, M.J., Kranc, K.R., Jackson, A.P., Bickmore, W.A., & Wood, A.J. (2016) *Genes Dev.*, **30**, 2173–2186.
- 78) Leiserson, M.D., Vandin, F., Wu, H.T., Dobson, J.R., Eldridge, J.V., Thomas, J.L., Papoutsaki, A., Kim, Y., Niu, B., McLellan, M., Lawrence, M.S., Gonzalez-Perez, A., Tamborero, D., Cheng, Y., Ryslik, G.A., Lopez-Bigas, N., Getz, G., Ding, L., & Raphael, B.J. (2015) *Nat. Genet.*, **47**, 106–114.

著者寸照

●高橋 元子 (たかはし もとこ)



がん研究会がん研究所実験病理部博士研究員。博士 (医学)。

■略歴 2005年新潟大学医学部卒業。2年間の初期研修を経て、同大消化器一般外科専攻。11年同大学院医学研究科博士課程進学と同時に、がん研究会がん研究所実験病理部広田亨研究室へ留学。16年

同博士課程修了。同年より現職。

■研究テーマと抱負 分裂期染色体の構築のメカニズムの研究。ヒトの細胞で何が起きているのか、に最大の興味がある。染色体の折りたたまりの謎を解き明かし、将来的には染色体構築異常と疾患との関連について、研究を発展させたい。

■ウェブサイト <http://www.jfcr.or.jp/tci/expathol/index.html>

■趣味 スキューバダイビング。