

## 2020 年度「地神芳文記念研究助成」

### 成果報告要旨

研究題目: 生物進化における染色体構造の制御機構

研究者: 角井 康貢

所属: 早稲田大学 高等研究所

細胞が分裂・増殖を繰り返すためには、自身の設計図である遺伝情報を記録したゲノム DNA を正しく受け継ぐことが必須である。細胞というミクロな空間において、細胞の全長よりも遥かに長いゲノム DNA を継承するために、染色体（クロマチン）の三次元構造の制御が極めて重要な意義を持つ。特に細胞が分裂する際には、ゲノム DNA は高度に折り畳まれて、凝縮した染色体を形成することで、2つの娘細胞へと正しく分配される。分裂期における凝縮染色体の高次構造は、原核生物から高等真核生物まで幅広く保存されたリング状のタンパク質複合体である Structural maintenance of chromosomes (SMC) 複合体が制御している。一方で、凝縮染色体の物理サイズは、生物種に固有のゲノムサイズ（染色体 DNA 長）に応じて異なることが経験的に知られている。すなわち、染色体 DNA 長の長い高等生物は凝縮染色体の物理サイズも大きく、他方、染色体 DNA 長の短い酵母細胞などでは染色体サイズも小さい。そこで、クロマチン三次元構造に着目し、生物の進化におけるゲノムサイズと染色体構造の連携を司る分子メカニズムの理解を目指した。

本研究は、細胞内におけるクロマチン同士の相互作用を網羅的に、かつ DNA 配列レベルの高解像度で決定する Chromosome conformation capture Hi-C を用いて、分裂酵母、出芽酵母の2つのモデル生物の染色体構造を明らかにした。本成果報告会では、染色体 DNA 長の大きく異なるこれらの2つ酵母細胞におけるクロマチン相互作用と染色体 DNA 長の関わりについて報告する。さらに、これらの結果を踏まえて、SMC 複合体による分裂期の染色体構造制御機構と、その分子メカニズムの生物種を超えた進化における保存性についても議論したい。

## 2020 年度「地神芳文記念研究助成」

### 成果報告要旨

研究題目: 細胞膜糖鎖と近傍分子間で形成される複合体の同定と機能解析

研究者: 大海雄介

所属: 中部大学 生命健康科学部

酸性スフィンゴ糖脂質、ガングリオシドは神経組織や一部のがん組織に多く発現しているが、その分子作用機構については不明な点が多い。一方、ガングリオシドは、様々なシグナル調節に働き、その調節機能は膜のマイクロドメイン（脂質ラフト）において発現される。脂質ラフトとは、細胞膜上でスフィンゴ脂質とコレステロールが集積したマイクロドメインであり、シグナル調節上重要な役割を果たしている。これまでに、我々は、ガングリオシドを欠損する変異マウス（KO）を作成し、ガングリオシドの欠損の程度に応じた脂質ラフトの構築異常が誘導され、神経変性に至ることを明らかにした。また、メラノーマやグリオーマに発現する特異的なガングリオシドが、がんの悪性形質に関与することを報告してきたが、その形質変化においても脂質ラフト上に局在する膜分子が関わることを明らかになりつつある。しかし、脂質ラフト上のガングリオシドと会合する分子には未だ不明な点が多い。そこで、本研究では、ガングリオシド欠損マウスと正常マウスを用いてグリア細胞の一種であるアストロサイトのガングリオシド機能を解析した。その結果、ガングリオシドの改変に伴い、アストロサイトの増殖や炎症機能の亢進が認められた。そこで、EMARS-MS 法（標的分子に対する抗体を用いて、近傍に発現する分子を FITC で標識し、MS によって網羅的に同定する方法）を用いて、各々のガングリオシドに会合するタンパク質群を網羅的に同定した結果、KO マウスで GM3、WT マウスで GM1 の近傍で局在する分子がそれぞれ同定された。これは、ガングリオシドによって脂質ラフトの組成と性質が異なることを示唆している。また EMARS-MS 法を用いてメラノーマ上のガングリオシド近傍タンパク質の機能についても比較した結果、それぞれのガングリオシドによって近傍に局在するタンパク質が異なり、細胞へのシグナル伝達を分別的に調節していることが明らかになった。