

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

研究課題名	染色体分配の機能異常の分子機構とその発がんにおける意義の解明
研究機関・部局・職名	国立遺伝学研究所・分子遺伝研究系・教授
氏名	深川 竜郎

## 【研究目的】

生物の生命維持には、ゲノム情報を包括する構造体である染色体が安定に保持・増殖されなければならない。染色体が分配される際に、何らかのエラーが生じると、染色体の異数化・がん化など細胞に対する悪影響が生じる（ゲノム不安定性）。ゲノム不安定性を引き起こす染色体分配機能の異常は、がんの悪性を推し進める原動力であり、染色体分配の分子機構の解明は発がん機構の理解に多いに貢献すると考えられている。

研究代表者らは、本プログラム開始前より、高等動物の染色体分配に必須なセントロメア構造の形成機構の解明やがん細胞におけるセントロメア構成タンパク質の機能異常に着目した研究を精力的に行なってきており、国内外から一定の評価を受けていた。本プログラムでは、研究代表者らがこれまで研究を推進してきたセントロメアに関する研究を基盤として、セントロメアが機能するために必須な分子構造基盤を解析することで、発がん過程のゲノム不安定性の要因を分子レベルで解明することを目指している。具体的には、研究代表者らが進めてきたこれまでの研究を基盤として、1) 基礎生物学的視点から、分子細胞生物学と構造生物学を用いてセントロメアの機能構造解析を進める研究と 2) 医科学的視点から、動物発がんの実験系を用いてセントロメアの機能不全マウスがどのようにがん化に関与するのかを解明する研究の2本柱を立てて計画を推進した。

1)の研究では、申請者がこれまで研究してきた CENP-T/W 複合体(Cell, 2008)に注目した。特に CENP-T-W 複合体がどのように DNA に結合するのかを明らかにすることを目的とした。

2)の研究では、マウス発がんモデルの実験系を用いた。本研究ではセントロメア構成タンパク質 CENP-R のノックアウトマウスを用いた発がん実験を行ない、セントロメアタンパク質と発がんとの関連解明を目指した。

【総合評価】	
○	特に優れた成果が得られている
	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】
<p>① 総合所見</p> <p>研究代表者は本プログラム開始前より高等動物の染色体分配に必須なセントロメア構造の形成機構の解明やがん細胞におけるセントロメア構成タンパク質の機能とがんに関する研究を行い国内外で高い評価を得ていた。本研究では研究代表者のこれまでの研究成果を基盤に、基礎生物学的視点からのセントロメアの構造機能解析と、医科学的視点からのセントロメア機能不全マウスとがん化との関連の2つの研究項目を中心に研究を推進した。</p> <p>セントロメア構成タンパク質の機能・構造学的解析については新規セントロメアタンパク質複合体 CENP-T/W/S/X のヘテロ4量体に注目して研究を行い、DNA が CENP-T/W/S/X のヘテロ4量体の周りを巻いたヌクレオソーム様構造を取ることを提唱した。また CENP-T と Spc24/25 の共結晶について X 線構造解析を行い、両者のユニークな結合形式を明らかにした。</p> <p>セントロメアタンパク質遺伝子のノックアウトマウスを用いた発がん実験については CENP-R ノックアウトマウスを用いて発がん実験を行い、CENP-R ノックアウトマウスでは発がんの進行が抑えられることを明らかにした。</p> <p>研究は全般的に極めて順調に進行し、基礎生物学的視点からのセントロメアの構造機能解析については当初予想された以上に順調に進行し、国際一流誌に多くの成果を発表したことは極めて高く評価できる。本研究で得られた成果は先進性・優位性が高く、ブレークスルーというべき当初予想しなかった成果も得られた。本研究の成果は、セントロメア形成の基盤を作るものであり、当該研究分野への波及効果は極めて大きいと思われる。さらに CENP-R ノックアウトマウスを用いた発がん研究は新たな抗がん剤の標的の同定においても興味深い成果である。本プログラムの中でも最も大きな成果を上げた研究の一つであり、研究代表者は平成25年度より基盤研究(S)を獲得したが、今後もさらに大きく発展することを期待したい。</p>

② 目的の達成状況
<p>・ 所期の目的が</p> <p>( <input checked="" type="checkbox"/> 全て達成された    <input type="checkbox"/> 一部達成された    <input type="checkbox"/> 達成されなかった )</p>
<p>本研究は基礎生物学的視点からのセントロメアの構造機能解析と、医科学的視点からのセントロメア機能不全マウスとがん化との関連の2つの研究項目を中心に研究を推進した。セントロメアの構造機能解析については新規セントロメアタンパク質複</p>

合体 CENP-T/W/S/X のヘテロ 4 量体に注目して研究を行い、DNA が CENP-T/W/S/X のヘテロ 4 量体の周りを巻いたヌクレオソーム様構造を取ることを提唱した。また CENP-T と Spc24/25 の共結晶について X 線構造解析を行い、両者のユニークな結合形式を明らかにした。セントロメア機能不全マウスとがん化との関連においては CENP-R ノックアウトマウスを用いて発がん実験を行い、CENP-R ノックアウトマウスでは皮膚に発がん物質を塗り付けても発がんの進行が抑えられることを明らかにした。

研究は全般的に極めて順調に進行した。基礎生物学的視点からのセントロメアの構造機能解析については当初予想された以上に順調に進行し、Cell や EMBO J、J Cell Biol 誌をはじめとした国際一流誌に多くの成果を発表したことは極めて高く評価できる。医科学的視点からのセントロメア機能不全マウスとがん化との関連についてはまだ学術論文発表には至っていないが、興味深い成果をすでに得ており論文発表準備中である。以上より初期の目的は達成度に多少の相違はあるものの全て達成されたと結論できる。

### ③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が  
( ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が  
( 創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が ( ある ・ ない)

セントロメア領域に存在するタンパク質の同定が世界的にほぼ終了した中で現在はその機能解明が注目されている。研究代表者のグループは CENP-T/W/S/X の構造決定に成功し、DNA との結合様式がヒストン分子と類似していることを明らかにしたことは先進性・優位性があり、ブレークスルーと言える特筆すべき成果であり、また当初の目的からは予想されなかった成果であると言える。

CENP-R ノックアウトマウスではがんが発生しにくいという研究結果はがんの分子標的候補の同定にもつながり先進性・優位性があると言えよう。

### ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が  
( 見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が  
( 見込まれる ・ 見込まれない)

本研究においてセントロメア関連タンパク質の立体構造が解明され、新たな機能が明らかにされた。本研究の成果はセントロメア形成の基盤を作るものであり、当該研究分野を中心に基礎研究分野全般への波及効果は極めて大きいと思われる。

CENP-R ノックアウトマウスを用いた発がん研究は新たな抗がん剤の標的の同定においても興味深い成果である。製薬企業との共同研究で創薬につながれば社会的・経済的効果は大きいと考えられる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

本研究は比較的限られた人数の研究グループにおいて、プロジェクトを絞って効率的に成果をあげた。研究は研究代表者のリーダーシップのもとで当初の想定を超えて発展したことは高く評価できる。

研究成果は Cell や EMBO J、J Cell Biol 誌をはじめとした国際一流誌に論文を発表し、その他、学会等の発表も積極的に行った。研究成果はマスコミなどにも頻繁に取り上げられ、研究室の HP 等を通じて一般向けへの解説も積極的に行った。

出前授業は 4 回行っており、研究者の取り組んでいる研究の意義や将来の方向性についても積極的に解説を行ったことを評価したい。