

コヒーシンは姉妹染色分体間接着を担うリング状のタンパク質複合体で、真核生物においてゲノムの均等分配に不可欠な因子である。一方コヒーシンは、コルネリア・デ・ランゲ症候群 (CdLS) をはじめとした遺伝性疾患 (「コヒーシン病」) の原因遺伝子としても複数の変異が同定されており、それらの変異は、四肢形成不全や精神発達遅延など多様な症状を伴う疾患の原因となることが知られている。CdLS は遺伝子発現制御の異常に起因することが示唆されているが、複雑なクロマチン環境中で、個々のコヒーシン動態に関する知見が欠如していることから、接着に必須であるコヒーシンがどのように遺伝子発現と関連し得るのか、その分子メカニズムの理解には至っていない。本研究ではコヒーシン複合体の DNA 上およびクロマチン上での一分子ダイナミクスを、複製や転写等の染色体機能ドメイン毎に解析することでコヒーシン動態に関する知見を集め、コヒーシン病発症のしくみを分子レベルで理解することを目指した。独自に開発した一分子観察系においてコヒーシンダイナミクスを観察した結果、コヒーシンリングは二本鎖 DNA を抱え込むようにして DNA に結合し、自由拡散運動を示すこと、またこの動きは ATP 加水分解活性やコヒーシン結合因子・修飾因子の影響を受けることが明らかになった。またコヒーシンはその Smc3 サブユニットのアセチル化に依存してクロマチン上を移動し、ヌクレオソームの形成はコヒーシンの運動に対して阻害的に働くことが明らかになった。

ツメガエル卵抽出液中で形成させたクロマチン上でのコヒーシンの運動を示すカイモグラフ (コヒーシンアセチル化酵素 XEco2 はコヒーシンのクロマチン上での動きに必要な)

