

【目的】減数分裂はヒトを含む有性生殖を行う高等真核生物にみられる特殊な細胞分裂の様式であり、ゲノム多様性を生じさせつつ次代へとゲノム情報を継承していくために重要な機構である。遺伝的な多様性は、相同染色体同士の組換えと、組換えられた配偶子が娘細胞へと分配されることで紡がれていくが、染色体分配に異常が起きると、Down 症候群やKlinefelter 症候群などの染色体異常疾患、また不妊症や早期の流産をひき起こすことが知られている。HORMAD1 は減数分裂において、染色体の軸構造の形成に関わるタンパク質であり、DNA の二重鎖切断を引き起こす Spo11 を染色体にリクルートすることで組換えを制御している。HORMAD1 を欠損したマウスは多くの染色体不対合が観察され、また、トリプルネガティブ乳がん (TNBCs) においては HORMAD1 の発現量の増加が報告されている。染色体にどのようなメカニズムで HORMAD1 が局在・機能するかは不明な点が多く、姉妹染色分体の接着を担うコヒーシン複合体との相互作用も示唆されている。HORMAD1 は HORMA ファミリーに属しているが HORMAD1 の構造は未だ報告されていない。本研究ではヒト HORMAD1 の分子構造を X 線結晶構造解析によって明らかにし、減数分裂における HORMAD1 の構造基盤を得ることを目的とする。

【方法】大腸菌発現システムを用いてヒト HORMAD1 を発現誘導し、クロマトグラフィーシステムを用いて高純度な HORMAD1 を精製した。精製した HORMAD1 を用いて結晶化スクリーニングを行った。また、コヒーシンサブユニットである Smc3-Scc1 を調製し、HORMAD1 との相互作用を *in vitro* プルダウンアッセイにより確認した。

【結果】様々な条件で結晶化スクリーニングを行ったが、結晶を得ることができなかった。イオン交換クロマトグラフィーとゲル濾過クロマトグラフィーによって HORMAD1 が溶液中で単量体と多量体の状態で存在していることを明らかにした。またコヒーシンサブユニット Smc3 との相互作用を確認したところ、結合は見られなかった。HORMAD1 の構造解析に向けて、単量体として安定する変異やコンストラクトのさらなる探索や昆虫細胞発現系を用いた発現システムの構築を検討している。

溶液中において多量体を形成する HORMAD1

