

課題番号 44

コヒーシンとクロマチンリモデリングのクロストークを介した染色体安定性維持機構の解明

〔1〕組織

代表者：鶴木 元香

(東京大学大学院医学系研究科)

対応者：宇井 彩子

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 13 万

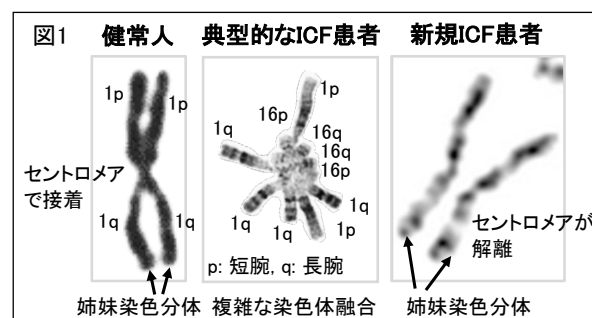
〔2〕研究経過

老化と染色体不安定化には密接な関連があるため、超高齢化社会に突入した日本において、染色体安定性維持機構の理解は、加齢性疾患の予防や治療の戦略を立てる上で重要な課題である。代表者は、染色体安定性維持に CDCA7/HELLS クロマチンリモデリング複合体が、DNA メチル化の維持や DNA 損傷修復の促進を介して寄与していることを明らかにしてきたが、最近、当該複合体が染色体接着因子とのクロストークする可能性を見出した。本共同研究では、このクロストークの存在を明らかにすることを目的として研究を行った。

以下、研究活動状況の概要を記す。

対応者の宇井彩子准教授はクロマチンリモデリング研究に造詣が深く、本共同研究を進めるにあたり、zoom や学会などで数回、研究打ち合わせをおこなった。代表者は長年、ICF 症候群という染色体のセントロメア隣接ヘテロクロマチン領域の不安定化と、当該領域を介した融合 (図 1 中央) が特徴的な免疫不全疾患の分子病態基盤の解明に取り組んできた。ICF 症候群は、CDCA7 や HELLS、CDCA7 の転写活性化因子である ZBTB24 の機能不全に起因して発症する。最近、代表者は Sara Selig 博士 (イスラエル工科大学) と国際共同研究をおこない、ZBTB24 に変異を有する新規症例の白血球において、DNA 複製後に生じる姉妹染色分体の接着が減弱している可能性が高いことを見出した (図 1 右)。本表現型は、標準作製中にも低頻度で生じることがあり、これまでアーチファクトとして見逃されてきた可能性が高い。姉妹染色分体の接着には、コヒーシンやコンデンシンと呼ばれるリング状の蛋白質複合体や、HP1 α および HP1 δ が重要な役割を果たしていることが報告されてい

る。そこで代表者は、ZBTB24 が転写制御している CDCA7 と、CDCA7 と複合体を形成する HELLS が、姉妹染色分体の接着に関わる蛋白質とのクロストークを介して、染色体安定性維持に関与しているのではないかと着想を得た。



〔3〕成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。まず代表者は、過去におこなった免疫沈降 (IP) - 質量分析の結果を再解析し、CDCA7 に対して高い結合親和性を示す蛋白質の中に HP1 α と HP1 δ が含まれており、CDCA7 とヘテロ複合体を形成する CDCA7L に対して高い結合親和性を示す蛋白質の中にコヒーシンとコンデンシン II の構成蛋白質が多く含まれていることを見出した。HELLS に対して高い結合親和性を示す蛋白質の中には、このような蛋白質はほとんど含まれていなかった。本結果は、IP-Western blotting にて、再現性が得られた。また、代表者は過去におこなった iPOND-質量分析の再解析も実施し、CDCA7 の非存在下で新規合成 DNA 鎖上に集積できなくなる蛋白質の中に、コヒーシンやコンデンシン II の構成蛋白質が多く含まれていることを見出した。これらの結果は、CDCA7 が直接的に、もしくは CDCA7L を介して間接的に、姉妹染色分体接着因子と相互作用し、これらの因子の新規合成 DNA 鎖上へのローディングに寄与している可能性を示唆している。

これらの結果を踏まえ、代表者は CDCA7 および CDCA7L が、コヒーシンとコンデンシンの構成蛋白質および HP1 と直接的に相互作用する可能性があるかを、過去の知見および AlphaFold3 による予測に基づ

いて検討した。その結果、CDCA7 はHP1 と既知のHP1 結合モチーフ (PxVxL) を介して相互作用する可能性が示唆された。また、CDCA7L はコヒーシン構成蛋白質の STAG1 および STAG2 と 270-289 番目のアミノ酸領域を介して、コンデンシン II 構成蛋白質の NCAPD3 および NCAPG2 とアスパラギン酸とフェニルアラニンに富む領域 (DF rich 領域) を介して相互作用する可能性が示唆された。

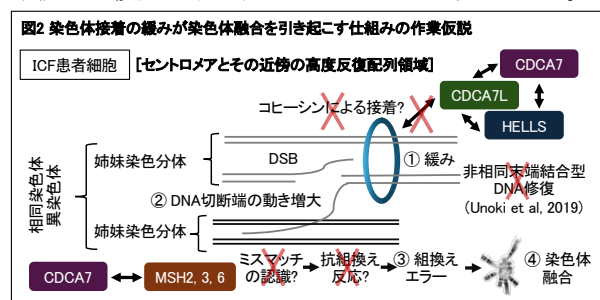
代表者は、これらの予測を、変異蛋白質を用いた IP-Western blotting にて検証した。その結果、CDCA7 は PxVxL モチーフを介して HP1 α と相互作用し、HP1 β や HP1 γ とは当該モチーフ以外を介して直接的に、もしくは他の蛋白質を介して間接的に相互作用することが示唆された。また、CDCA7L は STAG1 とは相互作用しないが、STAG2 と 270~289 番目のアミノ酸領域を介して相互作用する可能性が示唆された。さらに CDCA7L は、NCAPD3 および NCAPG2 と DF rich 領域以外を介して直接的に、もしくは他の蛋白質を介して間接的に相互作用する可能性が示唆された。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究を始めるきっかけとなった新たな ICF 症候群症例が ZBTB24 に有する変異が、ZBTB24 蛋白質の安定性に与える影響をまとめた国際共同研究 (イスラエル、オランダ、日本) の成果を最近公開することができた (Givol et al, Hum Mol Genet, 2026)。この論文には、本研究成果を掲載してはいないが、染色体接着が減弱する潜在的な機構について、深いディスカッションをすることができた。

また、本共同研究の研究成果は、青島 (中国) で開かれた国際会議 (EAGLE) と国際学会 (isDDRHD) で発表した。これらの会で、さまざまな国からの参加者たちと親交を深め、あらたな国際共同研究につながる可能性のある人脈を築くことができた。

最後に、今回の成果に基づいて、申請者は図 2 に示す仮説を立てた。本仮説は、CDCA7 や HELLS の機能不全に起因する染色体接着の緩みが、DNA 損傷時の DNA 切断端の動きを増大させ、相同染色体や異染色体に存在する相同性の高い反復配列と間で誤った組換えを起こす頻度を増加することで、染色体融合が惹起される可能性を提唱するものである。今後は本仮説の検証に取り組んでいきたいと考えている。



[4] 成果資料

学会発表

- (1) **鷗木 元香**: 姉妹染色分体接着におけるコヒーシン・コンデンシンとクロマチンリモデリングのクロストークの解明 第 28 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ 2025 年 5 月 28 日 熱海
- (2) **Motoko Unoki**: Links between DNA methylation maintenance, chromatin remodeling, and DNA repair: Insights from ICF syndrome studies The 16th international symposium on DNA Damage Response & Human Disease (isDDRHD)-2025 2025 年 10 月 19 日 青島 (中国)
- (3) **Motoko Unoki**: Possible links between DNA methylation, sister chromatid cohesion, DNA repair, and recombination: Insights from ICF syndrome studies International Symposium: Genome Architecture and Function 2025 年 11 月 25 日 理化学研究所横浜キャンパス

招待講演

- (1) **Motoko Unoki**: Congenital Diseases with Defects in DNA Methylation Maintenance: Focusing on ICF Syndrome and Multilocus Imprinting Disturbance 1st East Asia Genome integrity Leaders Exchange (EAGLE) Meeting 2025 年 10 月 16 日 青島 (中国)
- (2) **鷗木 元香**: DNA メチル化異常症から紐解く染色体安定性維持機構の新たな分子基盤 発生研セミナー 2025 年 11 月 14 日 熊本大学発生医学研究所
- (3) **鷗木 元香**: DNA メチル化維持機構の破綻に起因する先天性疾患の分子病態基盤 環境エピゲノミクス研究会 2025 年 11 月 15 日 オンライン

論文発表

- (1) Givol O, Han IS, Cecere F, Giladi L, Dotan-Glick N, Shemer R, Lev A, Simon AJ, Moustafa-Hawash N, Itzkovich C, Schichter-Konfino V, Somech R, Weiss K, Kornitzer D, **Unoki M**, Matarazzo MR, Selig S: Missense substitutions in the BTB domain of ZBTB24 can lead to protein instability and cause ICF2 syndrome. Hum Mol Genet. 9;35(2):ddaf182, 2026