

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		「オーキシンドegradon法」を用いて SMC 複合体の多様な役割を探る			
研究テーマ (欧文) AZ		The auxin-inducible degron technology reveals diverse roles of the SMC complexes			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)ナツメ	名)トヨアキ	研究期間 B	2017 ~ 2018 年
	漢字 CB	夏目	豊彰	報告年度 YR	2018 年
	ローマ字 CZ	Natsume	Toyoaki	研究機関名	国立遺伝学研究所
研究代表者 CD 所属機関・職名		情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 遺伝メカニズム研究系 分子細胞工学研究室・助教			
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>SMC 複合体は細菌からヒトに至るまで高度に保存され、染色体の制御において中心的な役割を果たす。本研究では、私達が以前開発したヒト細胞における「オーキシンドegradon法」を駆使し、ヒトに 3 つ存在する SMC 複合体のうち最も解析が進んでいない、SMC5/6 複合体の解析にフォーカスした。その結果、SMC5/6 は染色体上の反応によって生じる染色体 DNA 間（姉妹染色分体間）の「絡まり」の解消に機能しており、SMC5/6 が不活化された場合は、染色体分配の異常、微小核の形成と DNA ダメージ発生、がん抑制遺伝子 p53 依存的な G1 期停止を示す事を見出した。また、ゲノム上の SMC5/6 の結合部位を詳細に解析した結果、セントロメア等の高度なリピート配列や遺伝子密度の高い領域に多く結合する事がわかり、SMC5/6 はこれらの領域における「絡まり」の解消に特に重要であった。さらに、SMC5/6 は様々な染色体反応によって生じる DNA の「ひずみ」（スーパーコイル）の制御にも関わる事を示唆する結果を得た。本研究は、これまで長く謎であった SMC5/6 の役割が、DNA の「絡まり」や「ひずみ」といったトポロジカルストレスの制御にある事を明確に示した。SMC5/6 の不活化によって観察される染色体分配異常や微小核の形成は、癌を含め様々な疾患と関連づけられている。また、SMC5/6 が B 型肝炎ウィルスの感染に対する宿主制限因子である事が最近報告された。今後は、SMC5/6 のさらなる解析に加え、これら疾患の分子機構の解明にも取り組む予定である。</p>					
キーワード FA	オーキシンドegradon法	SMC 複合体	染色体	SMC5/6	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

The SMC complexes are highly conserved from bacteria to human and play pivotal roles in regulation of chromosome dynamics. In this study, by taking advantage of our previously developed ‘auxin-inducible degron’ technology in human cells, I focused on one of the three human SMC complexes, SMC5/6, which is still poorly characterized compared to other two complexes. As a result, I showed that SMC5/6 is important for resolving ‘entanglement’ of chromosomal DNA (between sister chromatids), and that inactivation of SMC5/6 leads to abnormal chromosome segregation, formation of DNA damage and micronuclei, and cell cycle arrest dependent on the tumor suppressor p53. In addition, genome-wide mapping of SMC5/6 binding sites revealed that it predominantly associates with highly repetitive sequences such as centromeres and with gene-rich regions, and that SMC5/6 is especially critical for resolution of ‘entanglement’ at these regions. Furthermore, SMC5/6 was suggested to be involved in regulating ‘distortion’ of chromosomal DNA (supercoiling) produced by various chromosomal reactions. This study shed light on the role of SMC5/6, which is still controversial in the research field, and suggested that SMC5/6 manages topological DNA stress such as ‘entanglement’ and ‘distortion’. Chromosome segregation defect and micronuclei formation have been implicated in various diseases such as cancer. In addition, it has been recently reported that SMC5/6 is a host restriction factor against hepatitis B virus. I would like to look into the relationship between the roles of SMC5/6 and above diseases as well as the molecular function of SMC5/6 in the future.