

## 神経幹細胞分裂におけるコンデンシン I と II の役割

西出賢次、平野達也

- ・ 哺乳類個体（大脳皮質発生）におけるコンデンシン I と II の役割をはじめて明らかにした
- ・ コンデンシン I と II は、共に神経幹細胞の染色体構築と分離に必須な役割を果たす
- ・ 両者は重複した機能と共に独自の機能も有する
- ・ コンデンシン II は神経細胞の間期核内の構造形成にも大きな役割を果たす

### 研究の背景

我々の大脳皮質を構成する神経細胞は、神経幹細胞と呼ばれる細胞から生み出される。神経幹細胞はまず対称分裂によりその数を増やし、次に非対称分裂により神経へと運命決定された細胞を生み出す。いずれの分裂過程でも、染色体をふたつの娘細胞へ正確に分配することが必要不可欠である。しかし、神経幹細胞の染色体分配についての知見は限られており、大脳皮質発生の分子メカニズムの理解は遅れていた。

コンデンシンは進化的に高度に保存されたタンパク質複合体であり、染色体分配に必須であると考えられている。多くの真核生物はサブユニット構成の異なるふたつの異なるコンデンシン複合体（コンデンシン I と II）を持つ（図 1）。興味深いことに、多くのモデル生物では、コンデンシン I のみが分裂期染色体の制御に必須であると報告されている。例えば、キイロショウジョウバエではコンデンシン I が体細胞分裂に必須であり、コンデンシン II は他の役割を担う。酵母に至ってはコンデンシン II を持たない。例外的に、線虫の初期胚ではコンデンシン II の役割が大きいと言われている。哺乳類におけるコンデンシンの解析は培養細胞を中心に行われており、個体レベルでの解析は断片的なものしかなかった。さらに、神経幹細胞ではコンデンシン II の抑制因子 MCPH1 の機能発現が特に顕著であることから、（多くのモデル生物と同様に）コンデンシン I がその分裂に中心的な役割を果たしていると予想

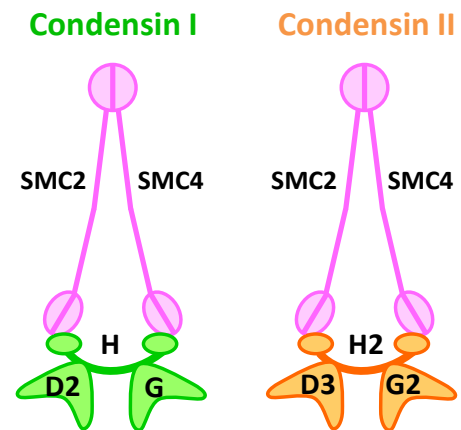


図 1 コンデンシン I と II のサブユニット構成

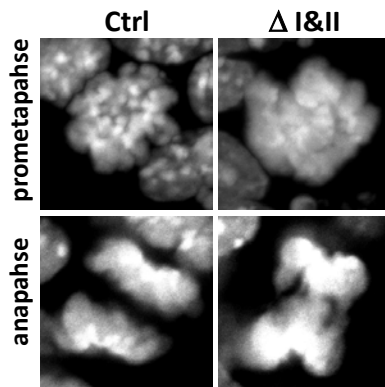
コンデンシン I と II は、SMC2 と SMC4 をコアサブユニットとして共有する。コンデンシン I は制御サブユニットとして CAP-D2/G/H を持ち、コンデンシン II は CAP-D3/G2/H2 を持つ。

された。

### 研究成果

本研究では、神経幹細胞におけるコンデンシンの役割を明らかにするために、コンデンシンを構成するサブユニットに対する条件的ノックアウトマウスを作製し、神経幹細胞特異的にコンデンシンを除去した。その結果、当初の予想に反して、マウス神経幹細胞では両方のコンデンシンが細胞分裂に寄与することが明らかになった。しかし、それぞれのコンデンシンの欠損は特有の表現型を生み出した。コンデンシン I を失った神経幹細胞

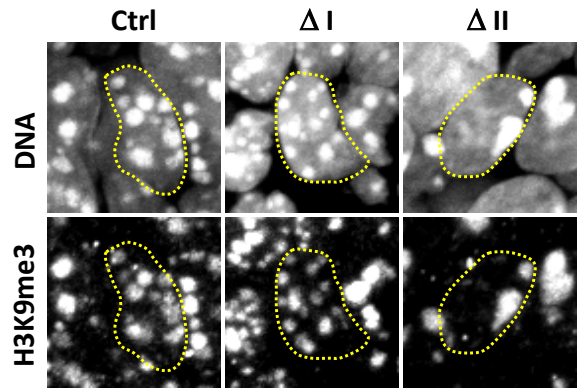
胞では分裂期進行に遅れが、コンデンシンⅡの除去では特に顕著な染色体の分離異常が観察された。両方のコンデンシンを除去すると、染色体の形態に（単独の除去では確認されない）さらに大きな異常が生じ、高頻度の分離異常が生じた（図2）。いずれのマウスでも、娘細胞にはDNA損傷とp53の活性化が誘導され、細胞死が観察された。これらの観察は、コンデンシンⅠとⅡは神経幹細胞の染色体構築と分離に対して固有の機能および重複した機能を併せ持ち、その生存を保証していると考えられる。



**図2 コンデンシン除去によって染色体の形態と分離に異常が生じる**

対照群 (Ctrl) と両方のコンデンシンを除去した神経幹細胞 ( $\Delta I \& II$ ) の分裂期染色体を Hoechst で可視化した。

興味深いことに、コンデンシンⅡを除去すると、神経幹細胞の間期核内においてセントロメア近傍のヘテロクロマチンと核小体がそれぞれ過度にクラスター化することが観察された（図3）。この表現型はコンデンシンⅠを除去した細胞では観察されないことから、コンデンシンⅡに特有の機能を反映していると考えられた。間期核内構造のクラスター化は（コンデンシンⅡが発現していない）神経細胞においても観察されたことから、幹細胞の段階で確立された核内構造異常は神経細胞にも引き継がれるらしい。これらの神経細胞では細胞死の頻度が上昇しているため、核内構造異常が神経細胞の生存にも影響している可能性が示唆された。



**図3 コンデンシンⅡの除去により核内構造異常が生じる**

対照群 (Ctrl) とコンデンシンⅠ ( $\Delta I$ ) またはコンデンシンⅡ ( $\Delta II$ ) を除去した神経幹細胞の間期核。DNA とヘテロクロマチン (H3K9me3) を可視化した。間期核の形状を黄色の破線で示す。

### 今後の展望

本研究により、大脳皮質発生の根幹をなす神経幹細胞分裂を制御する分子機構の一端が明らかとなった（図4A）。マウスの神経幹細胞では両方のコンデンシンが分裂に必須であるが、これは他のモデル生物の体細胞分裂とは対照的である（図4B）。2つのコンデンシンの相対的な重みがなぜ生物種間で異なるのかという問題は、染色体構築の進化を考えるうえで大変興味深い。本研究は神経幹細胞に焦点をあわせたが、他の組織や細胞種において2つのコンデンシンがどのように働いているかという問題は謎に包まれている。今後は、様々な細胞種に注目した個体レベルでの解析が進み、染色体制御の多様性を考える上で重要な手掛かりが得られるであろう。また、神経幹細胞におけるコンデンシンⅡの機能が、神経細胞の間期核内構造にも影響を与えることが明らかとなった。現時点では、核内構造の形成機構やその意義に関する統一的な見解は存在しない。今後は、核内構造を制御する分子間の（コンデンシンⅡを中心とした）相互作用の解析が進むであろう。ゲノムやエピゲノムに加え、染色体構造という新たな

視点から生命現象を捉えなおすことができると 期待したい。

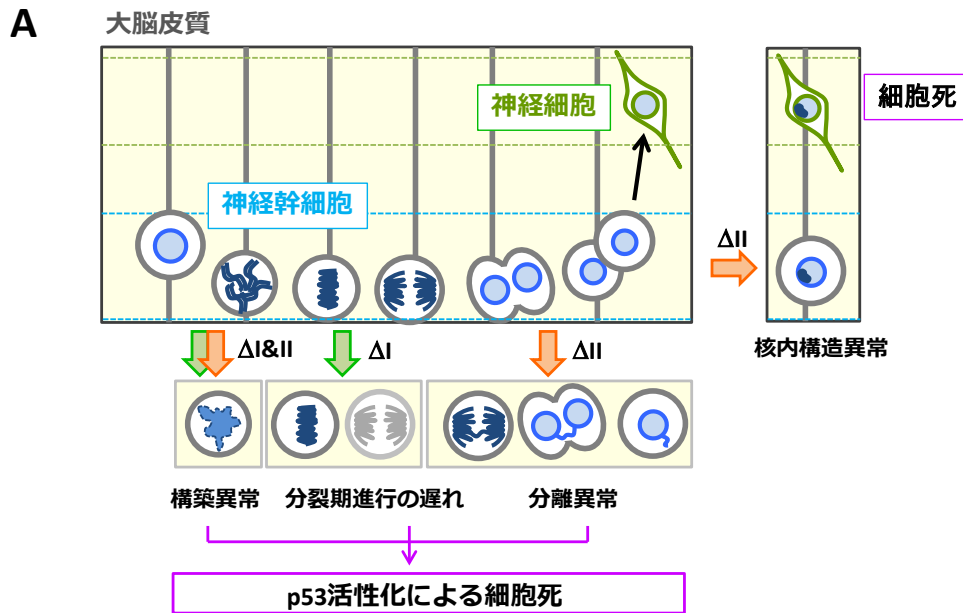


図4 神経幹細胞におけるコンデンシン I と II の役割

A: 神経幹細胞におけるコンデンシンの除去によって生じる異常をまとめたモデル図。

B: 多くのモデル生物ではコンデンシン I と II のいずれか一方が分裂期染色体制御に必須であるが、マウス神経幹細胞では両方のコンデンシンが必須である。

原著論文

Nishide K and Hirano T (2014) "Overlapping and non-overlapping functions of condensins I and II in neural stem cell divisions" *PLoS Genetics* 10:e1004847

参考文献 (日本語総説)

西出賢次、平野達也 (2013) "真核生物はふたつのコンデンシンをどのように使い分けているのか?" 細胞工学 32 巻 pp. 304-308

李智博、平野達也 (2013) "コヒーシンとコンデンシン" 染色体と細胞核のダイナミクス (化学同人) pp. 95-114

フリー百科事典 ウィキペディア日本語版 (2014年12月6日 00:40 版) "コンデンシン"

<http://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%82%B3%E3%83%B3%E3%83%87%E3%83%B3%E3%82%B7%E3%83%B3>