



# 酵母研究会 第97回講演会

■ 日時：2026年3月26日(木) 13時30分～17時15分  
(見学会：10時50分～12時00分, 懇親会：17時30分～)

■ 会場：神戸大学統合研究拠点コンベンションホール (本館2F)  
見学会：株式会社バックス・バイオイノベーション  
または 神戸大学統合研究拠点バイオものづくり研究棟  
懇親会：神戸大学ポートアイランドキャンパス ラウンジ

■ プログラム：(受付：12時45分～)

1. 講演会：(13時30分～)

- ① 酵母の高発酵性を維持する代謝制御機構の動的シミュレーションによる解明  
佐藤 源気 (大阪大学) 座長：石井 純
- ② 真菌特異的因子EclのTORC1抑制・CK2活性化と細胞寿命への影響  
大原 公太郎 (名古屋大学) 座長：由里本 博也
- ③ 硫黄代謝亢進によるSAM蓄積量の向上 ～清酒酵母の強みを活かす～  
園 彰吾 (白鶴酒造株式会社) 座長：高尾 佳史
- ④ 酵母ポリリン酸の必須性とその合成の場の重要性  
武田 鋼二郎 (甲南大学) 座長：田邊 公一
- ⑤ セントロメア反復配列を介した染色体異常の発生機構  
中川 拓郎 (大阪大学) 座長：川上 慶

2. 総会：(16時45分～17時15分)

3. 懇親会：(17時30分～19時30分)

参加費：会員 無料、非会員 1,000円。当日受付でお支払い下さい。

懇親会費：6,000円 (学生は3,000円)。当日受付でお支払い下さい。

参加申込：**3月9日(月)**までに E-mail もしくはGoogle form  
(<https://forms.gle/LajLyrdohjmkMuG29>) にてお知らせ下さい。



連絡先：九州工業大学 大学院情報工学研究院

酵母研究会運営委員・庶務幹事：清家 泰介 (seike@bio.kyutech.ac.jp)



神戸大学統合研究拠点コンベンションホール (本館2F)・セミナー室 (アネックス棟3F)には駅改札南側のエスカレーターを下りてください。

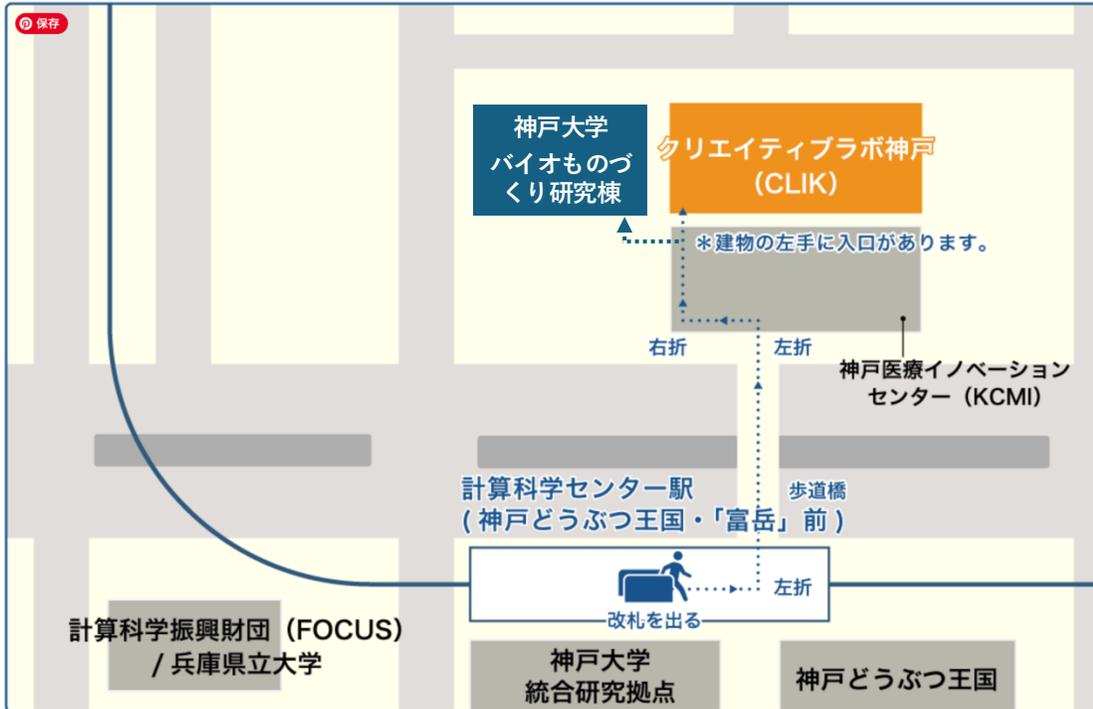
- 10:00～ 運営委員会  
@統合研究拠点 アネックス棟3F セミナー室
- 12:45～ 講演会受付
- 13:30～ 講演会  
@統合研究拠点 本館2F コンベンションホール

ポートライナー「三宮」駅から「神戸空港」行きに乗車  
「計算科学センター」駅下車(乗車時間約15分)南へすぐ



計算科学センター駅（神戸どうぶつ王国・「富岳」前）下車

クリエイティブラボ神戸（CLIK）



## 見学に参加される方へ

見学場所のCLIKおよびバイオものづくり棟へは、駅改札から北側へ歩道橋が繋がっていて、2Fから直接入れます。

時間までに、各自で集合場所にお集まりください。

### 株式会社バックス・バイオイノベーション

10:50集合（第1陣 10:50スタート, 第2陣 11:20スタート）

集合場所：  
クリエイティブラボ神戸(CLIK) 2F エントランス (自動ドア入ってすぐ)

### 神戸大学統合研究拠点 バイオものづくり研究棟

10:50集合（第1陣 10:50スタート, 第2陣 11:20スタート）

集合場所：  
バイオものづくり研究棟 2F エントランス (自動ドア入ってすぐ)

「計算科学センター駅」周辺には食事をするところが限られております。

- ・理化学研究所 / FOCUS 1階レストラン・売店 11:00～14:00  
<https://www.j-focus.or.jp/center/restaurant.html>
- ・クリエイティブラボ神戸(CLIK) 2階萩原珈琲店 みなとじま喫茶室 8:00～18:00  
<https://tabelog.com/hyogo/A2801/A280104/28058566/>
- ・キッチンカー : 11:30～13:30  
[https://www.mellow.jp/ss\\_web/markets/q7Tn1](https://www.mellow.jp/ss_web/markets/q7Tn1)

なお、駅周辺にはコンビニエンスストアはありません。

お時間のある方は、お隣の「医療センター駅」や「神戸空港駅」周辺のお店もご利用ください。

「医療センター駅」 ※晴れていれば、計算科学センター駅から片道10程度で歩いていける距離です。

- ・みなと庵・縁（えん） : 和食
- ・matroos : カフェテリア
- ・カフェテリアK : 和洋食（食堂系）
- ・コンビニ : 神戸医療センター内に「ニューヤマザキデイリーストア」があります

# 酵母の高発酵性を維持する代謝制御機構の 動的シミュレーションによる解明

佐藤 源気<sup>1</sup>・山崎 一輝<sup>1</sup>・岡橋 伸幸<sup>1</sup>・松田 史生<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>大阪大学大学院情報科学研究科

出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* の発酵能を支える大きな解糖系流速（フラックス）がバイオケミカル生産に活用されてきた。中心炭素代謝の遺伝子破壊によるストレス下でも、野生株と同等の解糖系フラックスが維持される場合があり<sup>1)</sup>、背景にある代謝制御機構の解析が進められてきたが、十分な理解には至っていない。そこで本研究では、破壊株の代謝状態の計算機シミュレーションを目指し、実測マルチオミクスデータを用いた動的代謝アンサンブルモデルのパラメータ学習法を開発した（図1）。シミュレーションの結果、ATP 浪費が発酵能向上に寄与する、野生株と異なる代謝制御機構の存在が示唆された。動的代謝モデルによる計算機シミュレーションを、エタノール等のバイオケミカルを高生産する酵母株の設計手法へと発展させたい。

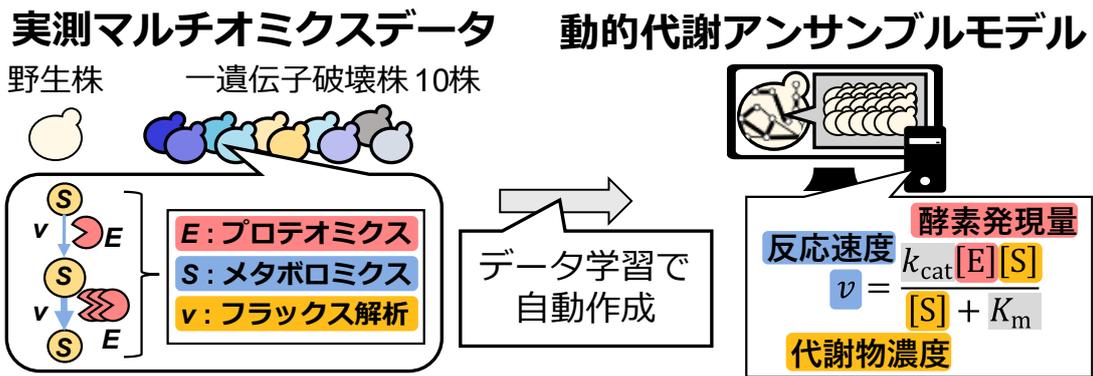


図1.破壊株群データを学習した動的代謝モデルの構築

## 1) はじめに

酵母解糖系の高フラックスを維持する代謝制御機構として、解糖系下流で再生したATP が、経路上流のリン酸化反応の基質となることで正のフィードバックが成立する「ターボデザイン」の重要性が指摘されてきた<sup>2)</sup>。このような代謝制御機構を定量的に評価する指標として、フラックスコントロール係数、Flux control coefficient (FCC) が次のように定義されている<sup>3)</sup>。

$$FCC_i^{J_k} = [dJ_k/J_k]/[dE_i/E_i]$$

$FCC_i^{J_k}$ は、反応*i*の酵素活性が微小量変化した前後の代謝フラックス $J_k$ の変化率を示している。 $FCC_i^{J_k}$ の絶対値が大きいほど、フラックス $J_k$ の制御に反応*i*の酵素活性の寄与が大きいと解釈でき、代謝制御を定量化した指標となる。酵母解糖系フラックスのFCCは、経路入り口のリン酸化反応であるヘキソキナーゼ (HXK)、ホスホフルクトキナーゼ (PFK) 反応で正に大きく、その他のATP消費反応で負に大きいとされる<sup>3)</sup>。しかし、中心炭素代謝の遺伝子破壊というストレスに晒された代謝状態を持つ酵母株でも、ターボデザインが機能するのか、異なる代謝制御機構が現れるかは未解明であった。

## 2) 結果と考察

FCC の推定には動的代謝モデルを用いた計算機シミュレーション法が有効だが、酵母細胞内の定量データと酵素反応パラメータ ( $K_m$  など) の値が不足している。そこで本研究では、中心炭素代謝の一遺伝子破壊株 10 種から、フラックス、代謝物濃度、酵素発現量のマルチオミクスデータを取得した。次いで、中心炭素代謝の 80 反応の速度式と酵素活性のアロステリック制御を備えた動的代謝モデルを構築し、パラメータ学習法を開発した。野生株を再現するモデル群に、破壊株群のマルチオミクスデータを再現させる操作を、遺伝的アルゴリズムを用いて反復適用し、10 株すべてのグルコース取り込み・比増殖速度を $\pm 30\%$ で再現可能なモデル 100 個を獲得することに成功した。

学習後のモデル群を用いたシミュレーションを実施し、10 株の FCC を推定した。その結果、7 株では PFK の FCC が大きく、ターボデザインによって ATP が解糖系を活性化する制御を通じて、解糖系の大フラックスが維持されていると推測された。一方、3 株では PFK の FCC が小さくなり、ターボデザインによる制御への依存度が低下していた。これらの株では、グルコーストランスポーターや ATP 消費反応の FCC が正に増加していた (図 2)。また、トレハロース経路に属する反応の FCC の絶対値が低下する傾向があった。これらの結果から、ATP 消費反応の活性化と、トレハロース経路の不活化を通じて、解糖系フラックスを維持する制御機構の存在が示唆された。ATP 消費が解糖系を活性化する例として、ATP 浪費の導入による発酵能向上が知られる<sup>4)</sup>。また高発酵性の清酒酵母では、トレハロース経路の活性が低く<sup>5)</sup>、細胞内 ATP の消費反応の亢進株で発酵能が高まる<sup>6)</sup>という類似した報告がある。ATP 浪費による活性化を備えた制御機構が、清酒醸造といったストレス条件での高発酵性維持に重要な役割を果たしている可能性がある。バイオケミカル生産株は、遺伝子改変と物質生産のストレスで高発酵性が維持できず、生産能が低下する場合がある。解糖系フラックスの制御におけるターボデザインと ATP 浪費を考慮した株設計が、安定した生産株の構築に重要と考えられる。

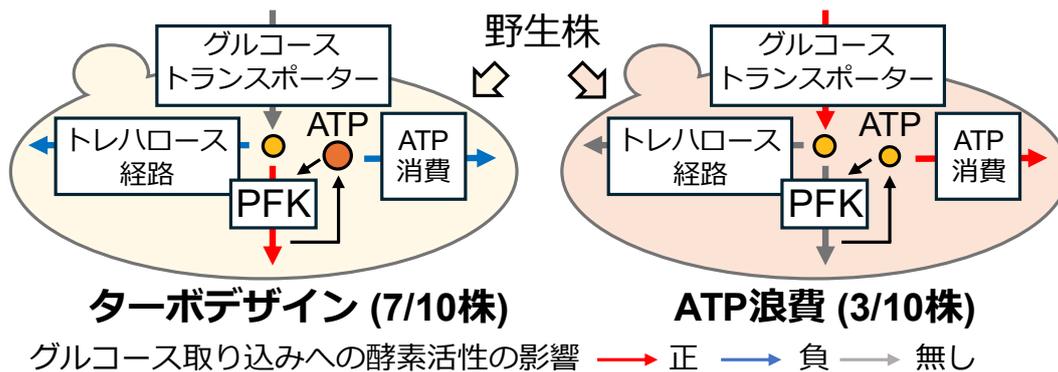


図 2. 遺伝子破壊株で現れる代謝制御

- 1) B. L. Blank, U. Sauer *et al.*, *Genome Biol.*, **6**, R49 (2005).
- 2) B. Teusink, H. V. Westerhoff *et al.*, *Trends Biochem. Sci.*, **23**, 162-169 (1998).
- 3) K. Smallbone, O. Khan *et al.*, *FEBS Lett.*, **587**, 2832-2841 (2013).
- 4) F. Yatabe, F. Matsuda *et al.*, *Microb Cell Fact.*, **22**, 204 (2023).
- 5) D. Watanabe, H. Shimoi *et al.*, *Appl. Environ. Microbiol.*, **82**, 340-351 (2016).
- 6) M. Nakase, T. Akashi *et al.*, *J. Biosci. Bioeng.*, **141**, 108-115 (2026).

# 真菌特異的因子 Ecl の TORC1 抑制・CK2 活性化と細胞寿命への影響

名古屋大学大学院創薬科学研究科 大原公太郎

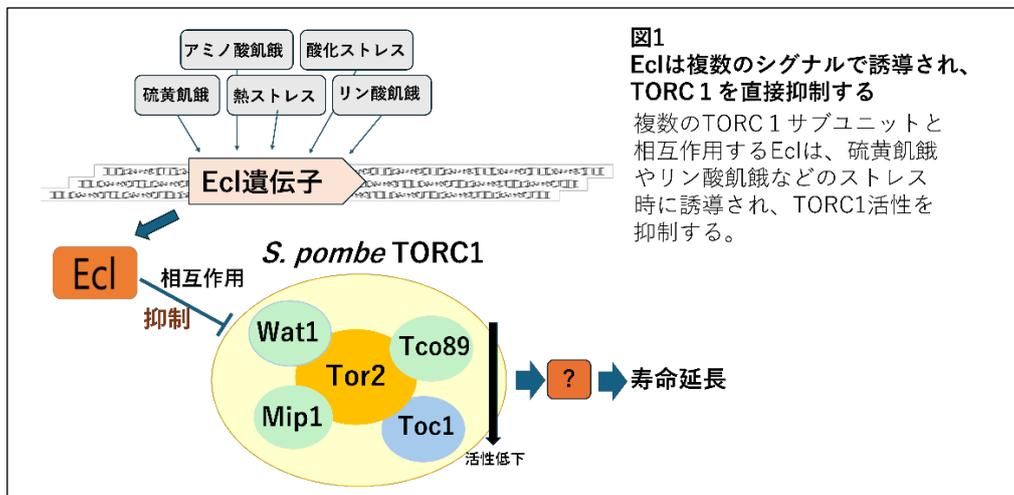
Ecl (extender of chronological lifespan) 遺伝子は、分裂酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) において飢餓等のストレス条件によって誘導され、経時寿命 (chronological lifespan、以下 CLS) の延長に働く。一方で、Ecl 遺伝子の発現によって寿命が延びる現象について具体的な分子経路や機序は十分に整理されていない。ここでは、Ecl 遺伝子による寿命の制御機構を、Casein kinase 2 (CK2) と TORC1 (Target of Rapamycin Complex 1) の働きとのつながりから整理し、既報と我々のデータを統合して議論する。

## 1) Ecl 遺伝子の特徴と CLS 延長

Ecl 遺伝子は分裂酵母で同定された真菌特異的な遺伝子群 (*ecl1<sup>+</sup>*, *ecl2<sup>+</sup>*, *ecl3<sup>+</sup>*) である。分裂酵母の Ecl 遺伝子は 10kDa 程度の低分子タンパク質 (Ecl1, 2, 3) をコードしているが、誘導シグナルは一様ではなく、硫黄飢餓、熱ストレス、リン酸飢餓など各ストレス条件に応答して異なるタンパク質が発現することが報告されている [1]。Ecl 遺伝子の発現上昇は、増殖抑制や性分化応答など多様な表現型を伴い、さらに CLS 延長とも相関することから、当該遺伝子群が定常期における生存能力の維持に重要な役割を果たすことが示唆される。

## 2) Ecl による TORC1 活性制御と相互作用

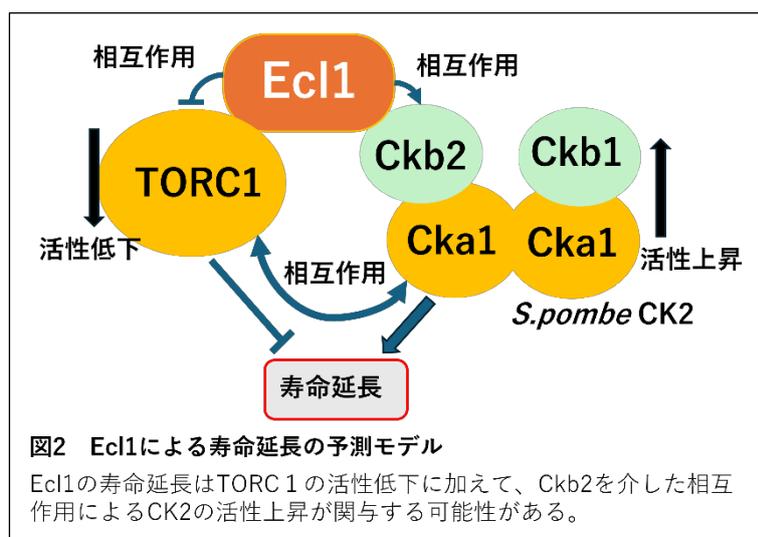
TORC1 は栄養応答に関わる中心的なキナーゼ複合体の一つであり、成長・代謝・翻訳・オートファジーなど幅広い細胞機能と結びついている。近年、Ecl タンパク質が飢餓条件 (リン酸飢餓、硫黄飢餓) 下で TORC1 の活性を低下させることが示された。加えて Ecl タンパク質の 1 つである Ecl1 が複数の TORC1 複合体サブユニットと物理的に相互作用することが報告されている [3]。以上の知見から TORC1 は Ecl による寿命制御に関わる主要な経路として整理できる (図 1)。



### 3) Ecl と CK2 の関連解析。寿命延長における CK2 依存性と CK2 活性変化

CK2 はセリン/スレオニンキナーゼであり、多数の基質を持つことから、寿命制御を含む細胞周期、転写、翻訳、ストレス応答など多様な現象に関わる [4]。分裂酵母 CK2 は触媒サブユニット Cka1、制御サブユニット Ckb1, Ckb2 からなる複合体として機能する [5] [6]。

TORC1 は複数の相互作用因子を持ち、その一つとして CK2 触媒サブユニット Cka1 が TORC1 と結合することが報告されている [7]。ここで、TORC1 だけでなく CK2 も寿命制御に関わることが報告されているため、私は Ecl から TORC1 への寿命制御機構には CK2 が関与する可能性を考え、その検証を行った。CK2 の制御サブユニットの欠損株を用いた寿命測定から、Ecl 高発現による寿命延長は主に Ckb2 が必要であり、部分的に Ckb1 も必要であることを示した。さらに、p53 のリン酸化活性測定による CK2 活性の調査は、Ecl1 の高発現によって CK2 活性が上昇することを示した。Ecl1 による寿命延長は Ckb2 に依存する結果と一致して、Ecl1 による CK2 活性上昇は、Ckb2 に大きく依存した。このことから、Ecl1 は主に Ckb2 を介して CK2 活性の上昇をもたらし、寿命延長を引き起こす可能性が示唆された。加えて、プルダウン解析により、Ecl1 が Cka1 および Ckb1、Ckb2 と相互作用することを明らかにした。Ecl1 と Cka1 との結合は Ckb2 に部分的に依存する傾向が示され、CK2 制御サブユニット構成が Ecl1-CK2 の会合に影響することがわかった (図 2)。



### 3) 参考文献

1. H. Ohtsuka et al., Mol. Microbiol., 120, 645-657 (2023)
2. H. Ohtsuka, T. Shimasaki and H. Aiba, Genes Cells, 26, 459-473 (2021).
3. H. Ohtsuka et al., Aging Cell, 24, e14450 (2025).
4. D. W. Litchfield, Biochem. J., 369, 1-15 (2003).
5. S. Moreira-Ramos et al., FEBS J., 282, 491-503 (2015).
6. N. Nakazawa et al., J. Biol. Chem., 294, 3772-3782 (2019).
7. T. Hayashi et al., Genes Cells, 12, 1357-1370 (2007).

## 硫黄代謝亢進による SAM 蓄積量の向上 ～清酒酵母の強みを活かす～

白鶴酒造・研究室 園 彰吾

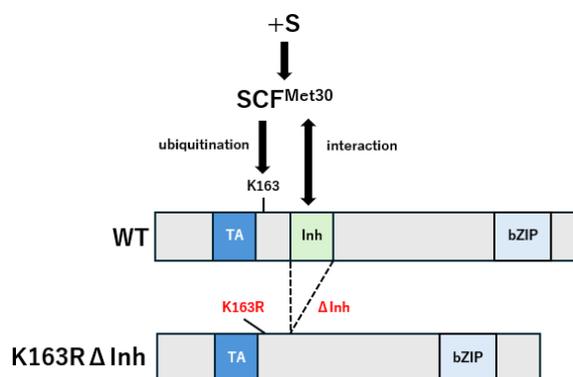
### 1. 清酒酵母と S-アデノシルメチオニン

出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*) の中でも、長きに渡って酒造りに用いられてきた清酒酵母は、いくつかの特異的な性質を持つ。高い発酵性やエステル生産性はもちろんのこと、現時点では清酒醸造との関連性が不明であるものの、葉酸や S-アデノシルメチオニン (SAM) を高蓄積することが知られている<sup>1)</sup>。SAM は、メチル基供与体として多様な生理機能に関与し、肝機能改善や抗うつ作用などの健康効果が報告されている有用な含硫化合物である。そこで我々は、清酒酵母の強みである高い SAM 蓄積能を活かし、更なる SAM 含量の向上を試みた。

### 2. 転写活性化因子 Met4 の改変と硫黄代謝への影響

SAM の前駆体はメチオニンと ATP であるが、培地へのメチオニン添加量を増やしても、SAM 生産量はさほど向上しない。これには、SAM 合成遺伝子を含む硫黄代謝関連遺伝子の転写活性化を担う Met4 の分子制御メカニズムが深く関わっている。メチオニンなどの硫黄源に富んだ環境下では、Met4 はユビキチンリガーゼ SCF<sup>Met30</sup> によってユビキチン化を受け、フィードバック抑制されてしまう。そこで初めに、メチオニンによる Met4 の活性抑制の解除を目的とし、Met4 のユビキチン化関連領域の改変を試みた。

これまでに Met4 のユビキチン化関連領域として、被ユビキチン化部位である 163 番目のリジン<sup>2)</sup> や、SCF<sup>Met30</sup> との相互作用領域である Inh 領域<sup>3)</sup> などが報告されている。ところがこれらの変異の SAM 生産性に対する影響は不明であり、また、二重変異体に関する報告は無かった。そこで我々は、これらの変異を清酒酵母に導入し(右図)、Met4 の安定性および SAM 生産性への影響を確認した。



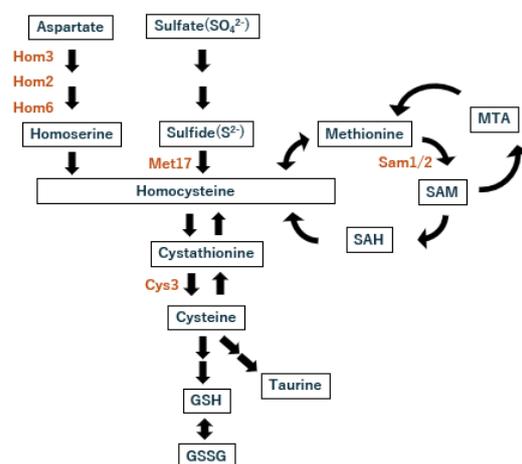
*in vitro* 試験や下流遺伝子の発現解析の結果から、二重変異体 K163R ΔInh の Met4 タンパク質は、メチオニン添加条件でも K163R 変異体と比べて安定的であり、ΔInh 変異体よりも転写活性が高いことが示唆された。また、K163R ΔInh の SAM 含量は、野生株と比べて最大で 10 倍に達した。

ところが本株を清酒醸造に用いたところ、酒粕中の SAM 含量は、むしろ野生株よりも低下した。富栄養条件では硫黄代謝が抑制されることが報告されており、清酒醪においても SAM 生産が抑制された可能性がある。栄養条件と硫黄代謝の関わりについても議論したい。

### 3. 硫黄代謝が亢進した突然変異株の取得とその解析

食品分野では、依然として突然変異株を用いることが主流である。そこで我々は、K163RΔInh をモデル株に用いて、突然変異株を 1 株得た。この株について発現解析を行ったところ、メチオニン添加条件下においても、一部の硫黄代謝遺伝子の発現レベルが維持されていた。また、メチオニン添加条件における変異株の SAM 含量は、野生株の 3 倍に上昇することが確認できた。

突然変異株の変異点を同定するために全ゲノムシーケンス解析を行った結果、驚くべきことに Met4 ではなく、ホモセリン合成酵素 Hom6 にナンセンス変異が生じていることが分かった。Hom6 は *S. cerevisiae* の硫黄代謝経路（右図）の一部を担っており、Met4 によって転写制御されている。ところが Hom6 の変異によって、代謝経路上で離れた硫黄代謝遺伝子の転写量が変動する理由は全く不明であった。



さらに解析を進めた結果、メチオニン添加条件下における硫黄代謝遺伝子の発現レベルの維持は、ホモセリン要求性に起因するのではなく、Hom6 変異株に特異的に見られる現象であることが明らかになった。

#### 4. 今後の展望

我々は清酒メーカーであるが、清酒だけでなく、酒粕などの副産物の高付加価値化に取り組んでいる。清酒醪のような富栄養条件では、取得した変異株を使用しても硫黄代謝が抑制されるなどの課題は残るが、将来的にこれらの課題をクリアし、SAM などの硫黄化合物を高含有した酒粕等の開発を目指したい。

- 1) Kanai, M *et al.*, *FEMS Yeast Research*, 23 (2023)
- 2) Flick, K *et al.*, *Nature cell biology*, 6.7 (2004)
- 3) Kuras, L *et al.*, *Molecular and cellular biology*, 15.1 (1995)

# 酵母ポリリン酸の必須性とその合成の場の重要性

甲南大学理工学部生物学科 武田鋼二郎

ポリリン酸 (polyP, polyphosphate) はリン酸 (Pi) が直鎖状に重合した高分子である。生体高分子としての研究の歴史は 19 世紀末の酵母細胞での発見に始まった。細菌から多細胞動物まで、調べられた限りのすべての生物に存在すると考えられている。その役割は Pi 貯蔵のみならず極めて多彩であり、疾病を含む数多の生命現象への polyP の関与が報告されている (例えば、細菌の飢餓応答、遺伝子発現制御、出芽酵母の分裂寿命、シャペロン、アミロイド線維形成、染色体維持、血液凝固、神経機能、筋萎縮性側索硬化症など)。この普遍的な生体高分子である polyP は、何のためにあるのか、なぜかくも多彩な機能をもつのか (単純な分子であるのに!)。このような本質的な問いには未だ明確な解答はないのではないかと。さらに、多細胞生物では polyP 合成酵素が明らかとなっていないなど、代謝経路の理解も遅れている。

謎めく polyP の基礎研究を行うために最適の真核生物は酵母である。出芽酵母、分裂酵母ともに、polyP 合成 (VTC 複合体) と polyP 分解 (Ppn1, Ppn2, Ppx1 など) を担う因子が解明されており、分子遺伝学による解析が可能である。数年前、予期せずこの謎めいた分子に出会った私は、polyP に関連した本質的な問いに答えるべく、分裂酵母を用いて研究を続けている<sup>1-4</sup>。今回は「polyP の必須性」と「polyP の合成の場の重要性」に関する結果を紹介する<sup>2,4</sup>。

## (1) polyP の必須性に関する一考察

酵母は polyP を大量に持つことが知られており、出芽酵母では最大で乾燥重量の 20% 程度に達するという報告もある。その合成を担うのが液胞膜上の VTC 複合体であり、ATP 依存的に内腔へ polyP を合成し、polyP は液胞内腔に蓄積する。エネルギーを消費し、かつ、大量に存在する polyP は、しかしながら、酵母細胞でもその必須性は明らかではない。VTC 複合体の触媒サブユニット Vtc4 を遺伝子破壊しても増殖には影響しないのである。この直感に反する事実は、分裂酵母を用いた研究によって解釈可能となった<sup>2,4</sup>。

我々は、分裂酵母においては、ユビキチンリガーゼ Pqr1 による Pi 取り込みの制限、Pi 排出因子 Xpr1 (出芽酵母 Syg1 オルソログ) による Pi 排出、VTC 複合体による液胞への polyP 合成 (=Pi の隔離) が相乗的に細胞内 Pi 恒常性維持に寄与することを示した (図 1)<sup>2</sup>。これら三経路は、独立に細胞質/核の遊離 Pi 濃度を低減する方向で機能する。Pqr1、Xpr1、VTC 複合体のうち、いずれの二つを遺伝子破壊しても増殖可能だが、三重破壊株は通常培地では致死となり、低 Pi 培地でのみ増殖可能であった。 $\Delta pqr1\Delta xpr1$  という条件下での VTC 複合体による polyP 合成の必須性が端的に示されている。この結果は、VTC 複合体の機能欠損が増殖阻害につながる事例として唯一である。おそらく、著しく重要である Pi 恒常性の維持のために細胞は三つの独立経路による防御を備えており、その冗長性のために polyP 必須性が潜在化していたと考えられる。なお、Pqr1、Xpr1、VTC 複合体は、Pi 濃度センサーとも呼ばれる SPX

ドメインを備えている。Pi 濃度によって変動するイノシトール 8 リン酸 (IP8) が SPX ドメインに結合し、Pi 恒常性が統一された機構のもと維持されていると考えられる。三者間のクロストークがあるのか、興味深い課題である。

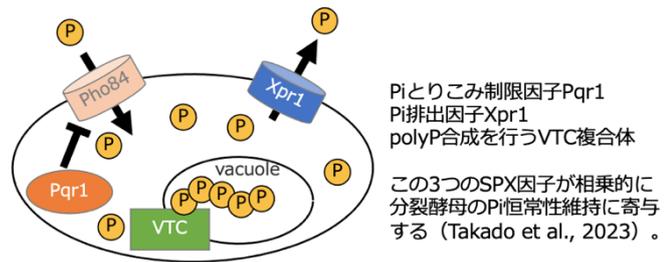


図 1 SPX3 因子による分裂酵母の Pi 恒常性維持

## (2) polyP 合成の場の重要性と polyP 細胞毒性

分裂酵母における polyP 合成の必須性が過剰 Pi の低減にあるならば、VTC 複合体の必須性を他の polyP 合成酵素で代替できるはずである。我々は大腸菌 polyP 合成酵素である PPK (polyphosphate kinase) を用いてこの問題にとりくんだ<sup>4</sup>。その結果、PPK は VTC 複合体と同程度の量の polyP を合成するにも関わらず、分裂酵母 VTC 複合体の必須性は代替しなかった。PPK は細胞質に局在するため、合成された polyP は細胞質に存在する。PPK が VTC 複合体の機能を代替できない理由として、polyP 合成の場の違いが考えられた (図 2)。細胞質 polyP 分解酵素の遺伝子破壊株 ( $\Delta ppx1$ ) は PPK 発現に対して超感受性となり、野生株においても強力な PPK 発現は増殖を阻害する (細胞質 polyP の細胞毒性)。細胞質で polyP を合成すると、過剰 Pi を低減する効果よりも、polyP 細胞毒性の影響が大きい可能性が考えられる。増殖に与える負の影響を抑えつつ、細胞質 Pi を低減するために、液胞内 polyP によって Pi 恒常性を維持する仕組みが発達したのではないだろうか。

さらに、細胞質 polyP の毒性の機序を理解する目的で、PPK によって合成された細胞質 polyP の生細胞観察をおこなった結果、細胞質 polyP は真球の顆粒を形成し、融合によって大型化することが明らかとなった<sup>4</sup>。この polyP 顆粒は液-液相分離による液滴と考えられたが、1,6-ヘキサンジオールに対して抵抗性を示した。このユニークな液滴は polyP 細胞毒性、さらには、著しく多様な polyP の生理機能にどのように関連するのだろうか、今後の課題である。polyP と関連するヒト疾病も複数報告されており、酵母遺伝学から基礎医学への貢献が期待される。

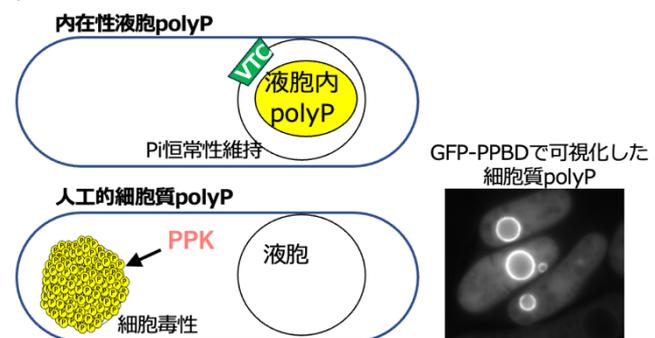


図 2 polyP 合成の場の重要性と細胞質 polyP 液滴

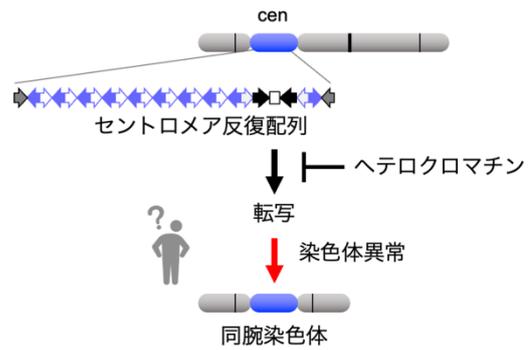
1. Sawada et al., JBC. 2021
2. Takado et al., JBC. 2023
3. Komamura et al., JBC. 2025
4. Takeda et al., submitted

## セントロメア反復配列を介した染色体異常の発生機構

大阪大学 全学教育推進機構 大学院理学研究科

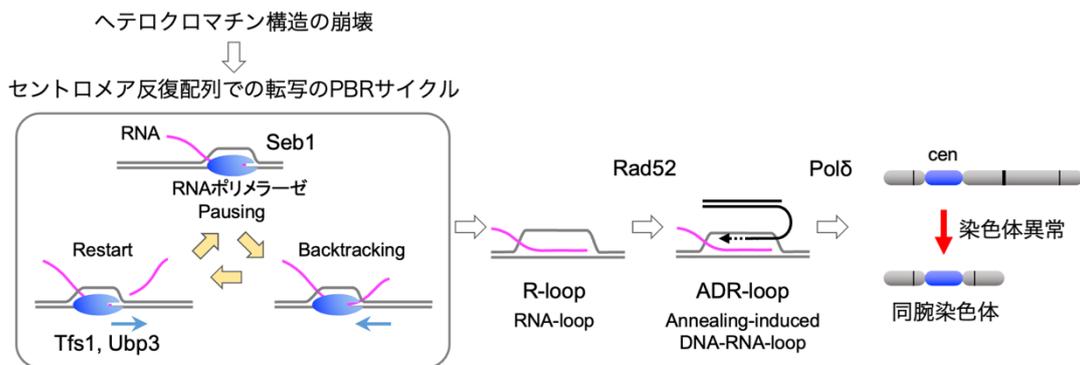
中川 拓郎

セントロメアは染色体分配において重要な役割を果たす染色体領域です。しかし、セントロメア領域には DNA 反復配列が存在するため、相同配列を介した染色体異常（再編）が頻繁に起こる染色体脆弱領域でもあります。セントロメア中央は CENP-A ヌクレオソームが形成します。一方、セントロメア周辺領域（ペリセントロメア領域）はヒストン H3 の 9 番目リシン（H3K9）のメチル化を特徴とするヘテロクロマチン構造が形成します。これまでに、われわれは分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe* を用いて、ヘテロクロマチン構造によるペリセントロメア領域の転写阻害は、セントロメア領域での染色体異常（同腕染色体の形成）を抑制することを明らかにしました（図1）。しかし、一般的に、転写はさまざまな染色体領域で起こります。いったい、ペリセントロメア領域の転写はどのようにして染色体異常を引き起こすのか、その分子メカニズムは明らかになっていません。



(図1) ペリセントロメア領域のヘテロクロマチンは転写阻害を介して染色体異常を抑制する

そこで、われわれは分裂酵母のヘテロクロマチン欠損株を用いて、転写が染色体異常を引き起こすしくみについて解析を行いました。DNA-RNA 免疫沈降 (DRIP) を行った結果、ヘテロクロマチン欠損株ではペリセントロメア反復配列で R ループ (DNA-RNA ハイブリッドを含むループ状の核酸構造) が蓄積し、この R ループが染色体異常を誘導することを明らかにしました。R ループの蓄積に関与する転写因子の同定や RT-qPCR によるペリセントロメアの転写量の測定を行った結果、転写の進行停止 Pause・後退 Backtrack・再開 Restart を繰り返す PBR サイクルが、特異的に R ループを蓄積することが明らかとなりました。これらの結果から、ヘテロクロマチンが形成されないと、染色体のペリセントロメア領域では転写の PBR サイクルにより R ループが蓄積することで、染色体異常が引き起こされると考えられます (図2左)。



(図2) 転写による染色体異常の発生メカニズム

つぎに、R ループがどのようにして染色体異常を引き起こすのかについて解析を行いました。その結果、ヘテロクロマチン欠損株で起きる染色体異常には、組換え因子 Rad52 が特異的に関与することがわかりました。クロマチン免疫沈降 (ChIP) を行ったところ、ヘテロクロマチン欠損株では Rad52 蛋白が R ループ依存的にペリセントロメア領域に結合することがわかりました。更に、精製 Rad52 蛋白と人工合成した R ループを用いた In vitro の解析から、Rad52 は R ループ内の単鎖 DNA 領域と相補的塩基配列を持つ単鎖 DNA をアニーリングして、Annealing-induced DNA-RNA ループ (ADR ループ) を形成する活性を持つことが明らかにしました (図 2 右)。Rad52 に加え、Break-induced replication (BIR) と呼ばれる DNA 修復経路に関与する DNA ポリメラーゼ  $\delta$  もヘテロクロマチン欠損株での染色体異常に関与することがわかりました。以上の結果から、ヘテロクロマチンが形成されないと、ペリセントロメア領域では転写の PBR サイクルが起きることで、R ループが蓄積し、Rad52 がセントロメア反復配列を用いて R ループを ADR ループに変換、ADR ループを起点に BIR と呼ばれる DNA 合成が開始することで、染色体異常が起きると考えられます。本研究により、転写がセントロメア反復配列を介した染色体異常を引き起こす分子メカニズムが明らかとなりました。

#### 参考文献

Transcriptional PBR cycles at pericentromeric repeats cause gross chromosomal rearrangements through Rad52-dependent ADR-loop formation. Xu R, Tang C, Wang NJ, Motooka D, Tsubouchi H, Iwasaki H, Nakagawa T. *Nucleic Acids Research* **54**(1), gkaf1455, (2026). <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf1455>

## ビジター用無線LANサービス (配布用)

### ■ 利用方法

1. KUVISITOR-xのSSIDを選択して接続してください。
2. ユーザ認証画面では、「認証用ID」と「認証用パスワード」を入力してください。

### ■ 利用情報

イベント名	酵母研究会 第97回講演会
開催場所	神戸大学統合研究拠点 アネックス棟3階セミナー室 9:30~12:00、神戸大学統合研究拠点 コンベンションホール、ラウンジ 12:00~20:00

### ■ 無線LAN設定情報

SSID	KUVISITOR-x
認証方式	WPA2/WPA3-Enterprise (802.1x)
IPアドレス	DHCPによる自動取得

### ■ 認証アカウント情報

認証用ID	yeast97
認証用パスワード	txdJCE7su*Dx (ディー・エックス・ディー・ジェイ・シー・イー・ナナ・エス・ユー・アスタリスク・ディー・エックス) (LC-T, LC-X, LC-D, UC-J, UC-C, UC-E, Seven, LC-S, LC-U, Asterisk, UC-D, LC-X)