



線虫を用いた減数分裂組換えの分子機構の解明

Keywords: 線虫、減数分裂、DNA修復、交差型組換え、染色体異常、不妊

● 研究概要

相同染色体間の交差型組換えは第一減数分裂の染色体の正確な分配に必須であり、そのエラーは生殖細胞の染色体異常を引きおこし、不妊の原因になります。遺伝解析が容易な線虫 (*C. elegans*) を用いて交差型組換えの数と分布の制御機構の解明を目指します。



所属 遺伝子工学科
発生遺伝子工学研究室
講師
氏名 齋藤 貴宗
Saito Takamune

URL: <http://takamunetsaito.wixsite.com/saito-lab>

● 研究テーマ

・新規ホリデイジャンクション解離酵素の同定

相同組換えの最終ステップは組換え中間体であるホリデイジャンクションの解離と再結合である。我々は現在までにいくつかのホリデイジャンクション解離酵素を同定してきたが、そのすべての変異株においても組換え頻度は0にはならない(論文3,4,6)。未同定のホリデイジャンクション解離因子を Genome-wide approach と Candidate-based approach の両面から同定する。

・交差型組換えの数と場所の制御機構

線虫ではシナプトネマ複合体で結合した相同染色体ペア間で一回の交差が、腕部で優先的に起こることが知られている(論文2,3,4,6)。このタイトなコントロールは幾つかのファクターによってなされているが、その実態は明らかではない。我々は核内のエピジェネティクス制御と核外のRNAi-Pグラニュール系での交差制御のモデルを提唱しそれを検証する。また二重交差における姉妹染色分体の選択機構を遺伝学的に解析する。

・DNA修復異常疾患と交差型組換えの関係を調べる

ファンconi貧血は造血幹細胞のDNA複製の異常を原因とする再生不良性貧血である。現在までに22種類の原因遺伝子が同定されているが、その多くは組換え修復にも重要な役割を果たしている(論文1,2,5,6)。その他、早期老化症や色素性乾皮症などDNA修復の異常が原因の先天疾患であり、それらの原因遺伝子と減数分裂組換えのクロストークを探る。

Fig.1 *C. elegans*

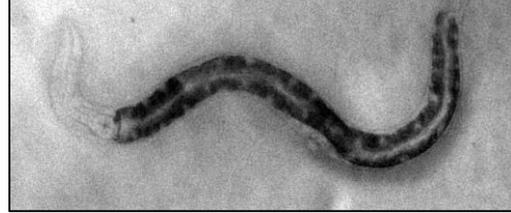
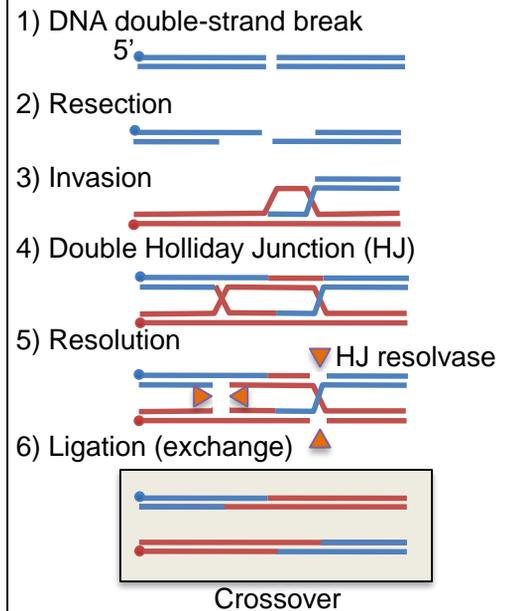


Fig.2 Crossover recombination



● 論文・特許等

【論文】

1. The demethylase NMAD-1 regulates DNA replication and repair in the *Caenorhabditis elegans* germline. *PLoS Genetics*, Vol.15(7):e1008252 (2019).
2. The tumor suppressor BRCA1-BARD1 complex localizes to the synaptonemal complex and regulates recombination under meiotic dysfunction in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genetics*, Vol.14(11):e1007701 (2018).
3. Interplay between structure-specific endonucleases for crossover control during *Caenorhabditis elegans* meiosis. *PLoS Genetics*, Vol. 9(7), e1003586 (2013).
4. SLX-1 is required for the maintaining genomic integrity and promoting meiotic noncrossovers in the *Caenorhabditis elegans* germline. *PLoS Genetics*, Vol. 8(8), e1002888 (2012).
5. A genetic screen identifies FAN1, a Fanconi anemia-associated nuclease necessary for DNA interstrand crosslink repair. *Molecular Cell*, Vol. 39(1), p.36-47 (2010).
6. *Caenorhabditis elegans* HIM-18/SLX-4 Interacts with SLX-1 and XPF-1 and Maintains Genomic Integrity in the Germline by Processing Recombination Intermediates. *PLoS Genetics*, Vol. 5(11), e1000735 (2009).