

【基盤研究(S)】

理工系(化学)



研究課題名 分子科学的アプローチによる遺伝子発現の制御と機構の解明

京都大学・大学院理学研究科・教授 すぎやま ひろし
杉山 弘

研究分野: ケミカルバイオロジー

キーワード: 遺伝子発現制御、DNA ナノ構造体、SAHA Py-Im ポリアミド

【研究の背景・目的】

遺伝子発現の制御機構において、ヒストンの化学修飾の制御やシトシンの脱メチル化などの遺伝子発現の制御機構は、生命科学の根本でありその解明が必要不可欠である。しかしながら、これらの遺伝子発現に参与する分子が動的にどのような挙動を示すのかについての情報は得られていない。

本研究では、エピジェネティックな遺伝子発現の制御に関する分子科学的な総合研究を三つの目的を掲げて進める予定である。

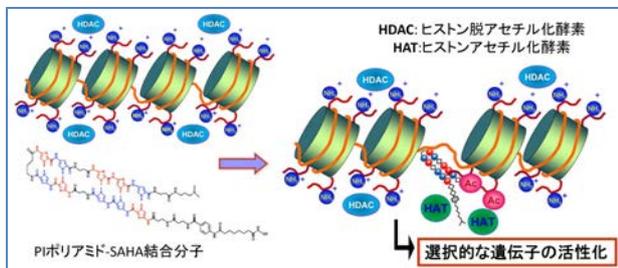
(1) DNAの配列特異的な結合分子にエピジェネティックな遺伝子発現の活性化機能を付与することによって、細胞の初期化や分化の制御を実現する。

(2) DNAの構造を認識する機能分子を設計することによって、新しい遺伝子発現の制御法を開発する。

(3) 遺伝子制御に関連する酵素や反応を直接可視化し解析する手法の開発を行うことである。

【研究の方法】

細胞の初期化を誘導する Py-Im ポリアミドの開発
iPS細胞は様々な細胞に分化することが知られており、再生医療のための鍵となる技術である。近年の細胞生物学の進歩によって、ヒストンの脱アセチル化やDNAのメチル化など、エピジェネティックに遺伝子発現が制御されていることが明らかになってきた。実際に、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の阻害剤である suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) は、ヒストンのアセチル化を引き起こすことによって、ヌクレオソーム構造をほぐすことによ



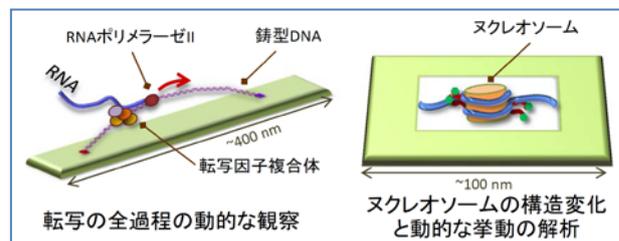
り、遺伝子の活性化を行うことが知られている。

我々は、SAHAをDNA配列特異的な結合能を持つPy-Imポリアミドに連結させた複合体のライブラリーを作成することによって、Oct3/4やNanogなどiPS細胞化に重要な遺伝子の発現を選択的に上昇させることにマウス胎生細胞において成功している。このとき、プロモーター領域のヒストンのアセチル化が上昇していることを確認している。

本研究は、上述のSAHA Py-Imポリアミドによるスクリーニングライブラリーを拡張し、ヒト細胞に対してOct-4, Sox-2, Klfなど初期化に関与している一連の遺伝子群の活性化を試みる。さらにヒストンのアセチル化、DNAメチル化の解析を進める。

遺伝子発現に関連する酵素群の直接可視化

高速原子間力顕微鏡(AFM)を使った1分子測定技術確立のために、真核生物の転写系に関して、鑄型DNAを結合したDNAナノ構造体上で、転写因子との複合体構造及びRNAポリメラーゼIIによる転写を動的に観察する系を構築する。次に、エピジェネティックに関連する酵素の挙動を1分子観察によって明らかにするため、ヌクレオソームを固定したDNA構造体の作成と高速AFMによるヌクレオソームの実時間観察を進める。



【期待される成果と意義】

我々の有する研究技術を組み合わせることで、目的とする構造依存的な遺伝子発現の制御と可視化を実現し、エピジェネティックな遺伝子発現のメカニズムを解明できると考えている。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- G. N. Pandian, H. Sugiyama *et al.*, *ChemBioChem*, 2012, 13, 47 – 50
- A. Rajendran, M. Endo, H. Sugiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 874 – 890

【研究期間と研究経費】

平成24年度–28年度
163,700千円

【ホームページ等】

<http://kuchem.kyoto-u.ac.jp/chembio/>