

【基盤研究(S)】

理工系(化学)



研究課題名 人工遺伝子スイッチを用いた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

研究課題番号: 16H06356 研究者番号: 50183843

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、機能性 Py-Im ポリアミド

【研究の背景・目的】

本研究は、エピジェネティックな遺伝子発現制御のメカニズムを、申請者らの研究グループが培って来た独自の分子科学的アプローチにより総合的に解明し、それを応用しようというものである。

第一に、DNA の配列特異的な結合分子である Py-Im ポリアミド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し、体細胞の初期化や、iPS 細胞を特定体細胞へ分化させることを目指す。

第二に、遺伝子発現制御に連動する DNA 自身やヌクレオソームの高次構造の変化について、これらを 1 分子レベルで可視化し、動的な状態を解析する技術を確認する。これら 2 つのアプローチで研究を両輪のように進めることにより、エピジェネティックな遺伝子発現制御の機構を分子レベルで解明し、人工遺伝子スイッチの実現を目指す。

【研究の方法】

Py-Im ポリアミドによる遺伝子活性化と DNA フレームを用いた一分子観察法これらを組み合わせることで、遺伝子発現機構の解明に必要な動的構造変化を観測し分子機構を理解し、応用として人工遺伝子スイッチによる体細胞の初期化や、iPS 細胞から目的とする細胞への分化の誘導を検討する。具体的には、下記の 5 つの研究テーマを集中的に遂行する。

- 1) 体細胞から初期化を効率的に誘導する機能性 Py-Im ポリアミドの開発
- 2) iPS 細胞から様々な組織細胞の分化を効率的に誘導する機能性 Py-Im ポリアミドの開発

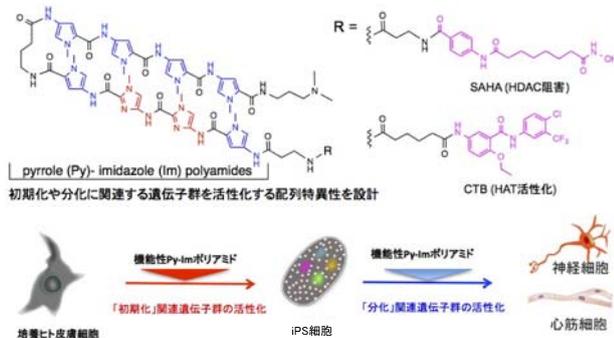


図1 機能性 Py-Im ポリアミドの構造と機能

- 3) 三重鎖やグアニン四重鎖構造の転写への影響の検討と、これらを特異的に認識する機能分子による遺伝子発現の特異的制御
- 4) 原子間力顕微鏡(AFM)による分子の挙動や状態をリアルタイムで直接可視化、解析可能にする 1 分子測定技術の確立
- 5) ヌクレオソーム分子の動的挙動や相互作用の解析による遺伝子発現機構の解明

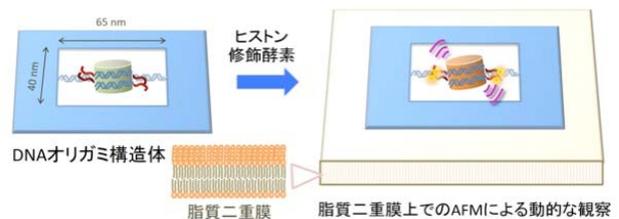


図2 DNA ナノ構造体による 1 分子解析技術

【期待される成果と意義】

この研究の進展によって、体細胞の初期化や iPS 細胞からの分化誘導が可能になれば、将来的には現在も治療法がない先天性遺伝疾患や癌に対する治療にも応用が期待できる。さらに 1 分子測定技術の改良を進めることで、重要課題である遺伝子発現機構の解明を実現する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Suzuki, Y.; Endo, M.; Sugiyama, H. *et al.*, *Nature Commun.*, **2015**, *6*, 8052.
- Suzuki, Y.; Endo, M.; Sugiyama, H. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 211-218.
- Pandian, G. N.; Taniguchi, J.; Sugiyama, H. *et al.*, *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 3843.
- Han, L.; Pandian, G. N.; Sugiyama, H. *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13410-13413.

【研究期間と研究経費】

平成 28 年度 - 32 年度 133,700 千円

【ホームページ等】

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