

生物系



ヒトゲノム上で、目的遺伝子のみを混線せずに 活性化させているタンパク質を解明

東京工業大学大学院生命理工学研究科教授 白髭 克彦

【研究の背景】

ヒトゲノム上には約2万個の遺伝子が存在しています。それぞれの遺伝子は、必要とされる時期に必要とされる場所で秩序立って働かなくてはなりません。

そのためには、多数の遺伝子の中から、目的の遺伝子のみを活性化する仕組みが必要です。

一つ一つの遺伝子は「オン／オフ」の情報を受けて、秩序正しく機能を制御されています。この情報は、個々の遺伝子ごとにきちんと区別して伝達され、混線することはありません。混線を防ぐ仕組みの一つとして遺伝子を仕切るインシュレーター（区切り壁）の存在が想定されていましたが、その実態は不明でした。

【研究の成果】

私たちは、ヒトゲノム上のタンパク質の動きを網羅的に解析するゲノム学的方法（ChIP-chip法）を開発しました。

この技術を用いて解析したところ、細胞分裂の時に働く「コヒーシン」というタンパク質がヒトゲノムの8,000カ所の領域に結合し、インシュレーターとして働いていることを初めて発見しました（図1）。

このコヒーシンは、リング構造を取っており、おそろく輪ゴムのようにDNAを束ね、ループ状に区切っていると考えられます。それにより、遺伝子の「オン／オフ」の情報は、区切られた領域の中では伝わりますが、他の領域には、コヒーシンによって遮断されて伝わらないと考えられます（図2）。

【今後の展望】

私たちの発見から、コヒーシンの変異で引き起こされるコルネリア・デ・ランゲ症候群等の遺伝病（重度の四肢、神経の発達障害が伴う）が、発生・分化過程での転写の調節異常により引き起こされること

が強く示されました。

また、今回の発見は、遺伝子をゲノム上に導入して効率よく発現させるための技術開発につながることから、遺伝子治療への応用も期待されます。

今後は、コヒーシンによる転写制御の分子メカニズム、特に発生・分化過程でのコヒーシンの役割を明らかにするとともに、私たちが開発したゲノム学的方法と分子生物学的、細胞生物学的手法を組み合わせ、染色体という複雑かつ巨大なシステムの動作原理を少しでも解明していきたいと考えています。

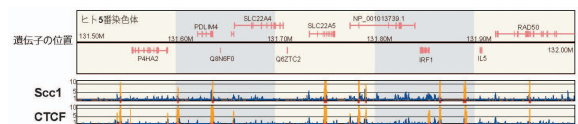


図1 コヒーシンとCTCFのChIP-chip解析例（ヒト5番染色体の131.5-132Mb領域）。オレンジでマークされている位置が結合部位。

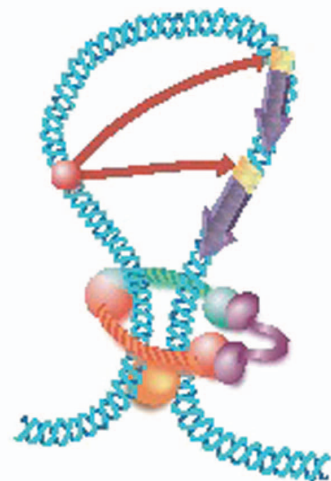


図2 コヒーシン（リング状のタンパク）はCTCF（オレンジ色のボール）といっしょに、ゲノムをループ状に束ね、一つの遺伝子発現制御単位を形成する。

【交付した科研費】

平成18-22年度 基盤研究(S)「ゲノム学的手法による染色体構築原理の解明」

平成17-21年度 特定領域研究「複製停止複合体によるS期とM期の連携機構の解明」