

DNA の電話帳を読み解く
～クローン病など炎症性腸疾患解明に道筋～

この度、日本と英国の研究グループによりゲノム上の相互作用に関する新しいリストが作成され、炎症性腸疾患のような疾病研究に新たなヒントをもたらす可能性が示されました。沖縄科学技術大学院大学(OIST)でゲノム・遺伝子制御システム科学ユニットを率いるニコラス・ラスカム教授は、「遺伝子疾患はいかなるものも遺伝子の制御と関連しています。遺伝子制御についての理解が深まれば、それだけ疾病に対する理解も深まります。」と、語っています。本研究成果は、*Nature Genetics*(ネイチャー・ジェネティクス)誌オンライン版にロンドン時間 2015 年 5 月 4 日午後 4 時に掲載されます。

遺伝子のスイッチのオン／オフを切り替える DNA の要となる部位はプロモーター^{※1}と呼ばれ、各遺伝子に 1 つあります。これまで、プロモーターの相互作用について包括的にまとめたリストが生物学者により作成されてきました。プロモーターが正しく機能しないと疾病が起きる可能性があり、プロモーター間の相互作用や DNA の他の部位との相互作用など、プロモーターに影響を及ぼす要因の解明には高い関心が寄せられています。本研究で新たに作成されたリストには、プロモーターが関与する 100 万以上の相互作用が記載されています。このような相互作用が起きていることは既に知られていたものの、各プロモーターが実際に DNA のどの部位と相互作用しているかについて、全ゲノム規模かつ高解像度で解明されたことはありませんでした。

論文の筆頭共著者である OIST 研究員のフィリップ・タヴァレス-カデットゥ博士は、「私たちはいわばゲノムの電話帳を持っており、そこに載っている人たちが電話をかけていることは知っていたのですが、誰と誰が通話しているのかまではわかりませんでした。それが本研究で明らかになったのです。」と、述べています。同博士は OIST 着任前のフランシス・クリック研究所勤務時代に、共同研究者と本研究のデータ解析を行いました。

ゲノムは多くの長距離電話をかけています。プロモーターの相互作用の半数以上は、DNA 線形配列上の距離でみると 15 万塩基対以上もプロモーターから離れた場所にある DNA 部位との間で行われていました。細胞内では DNA 鎖はコンパクトに折りたたまれてループ状になっているため、すべての塩基対を一列に並べるとかなり離れている DNA 部位どうしが、実際には近接して存在することが多いからです。この新しいゲノム相互作用リストでは、プロモーターとプロモーター

から数 100 万塩基対離れている DNA 部位との間に生じる相互作用を、22,000 以上も捉えることができました。従来の方法ではわずか 90 しか見つからなかったため、これは飛躍的な成果です。

このリストを作成するため、キングス・カレッジ・ロンドンのキャメロン・オズボーン博士や英国バブラハム研究所のピーター・フレイザー博士を含む大規模な共同研究チームが形成され、Capture Hi-C と称する新技術を開発しました。これは従来の方法を作り直したものですが、DNA 標的部位を認識できるように同チームの研究者が修正し、配列解析の性能を最大化しました。今回プロモーターを標的にすることにより、プロモーターの相互作用を何 10 万も捉えることができました。他の方法と比べると、実に 67 倍にもなります。「この方法を用いれば、相互作用のネットワークがいかに協働して遺伝子制御を行っているかについて深く掘り下げて研究することができます。」と、キングス・カレッジ・ロンドンのキャメロン・オズボーン博士は語った上で、「細胞の持つ相互作用のセットは細胞の種類によって異なるはずですから、これはまさに始まりにすぎません。」と、今後の研究への期待を口にしました。

遠距離プロモーター相互作用には、特に疾病研究分野で高い関心が寄せられています。一塩基多型(SNP)^{※2}として知られる DNA 突然変異は、DNA 鎖の線形配列上で遺伝情報が全く無いように見えるところ(遺伝子の外側にあるか、遺伝子から遠く離れていることが多い)にぽつんと存在することが多いため、その変異の影響を受ける遺伝子の同定が難しく、したがってどの遺伝子が特定の疾病と関連があるのか、なかなか明らかにできないのです。

本研究では、既知の SNP と相互作用するプロモーターに着目することにより、クローン病などの炎症性腸疾患に関与することが知られている遺伝子の同定に成功し、今回新たに確立された方法の有効性が確かめられました。現在では、世界中の研究者がこのリストに自由にアクセスし、疾患に関与している可能性の高い相互作用や遺伝子を探索できます。「このように SNP がどのプロモーターと相互作用しているのかがわかるので、SNP が作用を及ぼすのは線形ゲノム上で最も近傍の遺伝子だろうと単に仮定するよりも、実際の生命現象に大きく近づけます」とタヴァレス-カデットゥ博士は語っています。

また、リストの解析中、研究チームは遺伝子のスイッチをオフにする新たな要因も発見しました。遠距離「オン」のスイッチの存在は既に判っており、エンハンサーとして知られています。今回研究者たちは、遠距離「オフ」スイッチ、すなわちサイレンサーと呼ぶものをみつけました。遠距離サイレンサーを発見したのは、抑制型ヒストン^{※3}と相互作用しているプロモーターに着目しているときでした。ヒストンとは、DNA が巻きついているタンパク質のことで、糸を通したビーズのようにみえます。

タヴァレス-カデットウ博士は「私たちは、遠距離サイレンサーの多くがプロモーターと接触し、遺伝子発現スイッチをオフにしているのではないかと考えています。この発見は、ゲノムが正しく機能するために、プロモーター相互作用が果たしうる役割の重要性を明らかにするものです。」と、語りました。

【発表論文 詳細】

発表先および発表日：

Nature Genetics(ネイチャー・ジェネティクス)誌オンライン版

ロンドン時間 2015 年 5 月 4 日午後 4 時(日本時間 2015 年 5 月 5 日午前 0 時)

論文タイトル: Mapping long-range promoter contacts in human cells with high-resolution capture Hi-C
(高解像度 Capture Hi-C による遠距離プロモーター相互作用の解明)

著者: Borbala Mifsud^{1,2,10}, Filipe Tavares-Cadete^{1,9}, Alice N Young^{3,10}, Robert Sugar¹, Stefan Schoenfelder³, Lauren Ferreira³, Steven W Wingett⁴, Simon Andrews⁴, William Grey⁵, Philip A Ewels³, Bram Herman⁶, Scott Happe⁶, Andy Higgs⁶, Emily LeProust^{6,9}, George A Follows⁷, Peter Fraser³, Nicholas M Luscombe^{1,2,8} & Cameron S Osborne^{3,5}

1 The Francis Crick Institute, London, UK

2 UCL Genetics Institute, University College London, London, UK

3 Nuclear Dynamics Programme, Babraham Institute, Cambridge, UK

4 Bioinformatics Group, Babraham Institute, Cambridge, UK

5 Department of Medical and Molecular Genetics, King's College London School of Medicine, London, UK

6 Diagnostics and Genomics Division, Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA

7 Department of Haematology, Cambridge University Hospitals National Health Service (NHS) Foundation Trust, Cambridge, UK

8 Okinawa Institute of Science and Technology, Okinawa, Japan

9 Present addresses: Okinawa Institute of Science and Technology Graduate University, Okinawa, Japan (F.T.-C.) and Twist Bioscience, San Francisco, California, USA (E.L.)

【本件お問い合わせ先】

沖縄科学技術大学院大学 (<http://www.oist.jp>)

コミュニケーション・広報ディビジョン メディアセクション 名取 薫

TEL: 098-966-8711(代表) TEL: 098-966-2389(直通) 080-6497-2711 (携帯) FAX: 098-966-2887

E-Mail: kaoru.natori@oist.jp

<http://www.oist.jp>

＜沖縄科学技術大学院大学について＞

2011年11月に設置された沖縄科学技術大学院大学は、沖縄において世界最高水準の科学技術に関する教育研究を行い、沖縄の自立的発展と世界の科学技術の向上に寄与することを目的としています。2014年9月には11の国と地域から集まった第三期生27名が入学し、学生数は約80名となり、学際的で先端的な教育・研究活動に勤しんでいます。また、OISTでは現在までに、51の研究ユニット(研究員約400名、内、外国人200名)が発足し、神経科学、分子・細胞・発生生物学、数学・計算科学、環境・生態学、物理学・化学の五分野において、研究活動を展開しています。このほか、国際ワークショップやコースの開催など、学生や若手研究者の育成にも力を入れています。

＜用語解説＞

1. プロモーター：遺伝子を「どこから」「いつ」「どれくらい」転写するかという遺伝子の発現制御に重要な働きをするゲノム領域のことで、各遺伝子に付随している。
2. 一塩基多型 (SNP)：長い遺伝子配列の中で、遺伝情報のわずかな違いのこと。ヒトゲノムは約30億個の塩基対から成り、1000～2000個に1個の割合で、各個人によって異なる配列部分が存在する。これを一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism: SNP) という。肌の色や体質の違いも SNP が原因と考えられている。
3. ヒストン：DNAが巻き付いている糸巻き様のタンパク質のこと。ヒストンにDNAが巻き付いた立体構造が、DNAの折りたたみの基本単位となる。ヒストンが様々な化学修飾を受け、DNAの折りたたみ構造を変化させることで、遺伝子発現の抑制や活性化に関与することが知られている。



写真 1. OIST ゲノム・遺伝子制御システム科学ユニット ニコラス・ラスカム教授

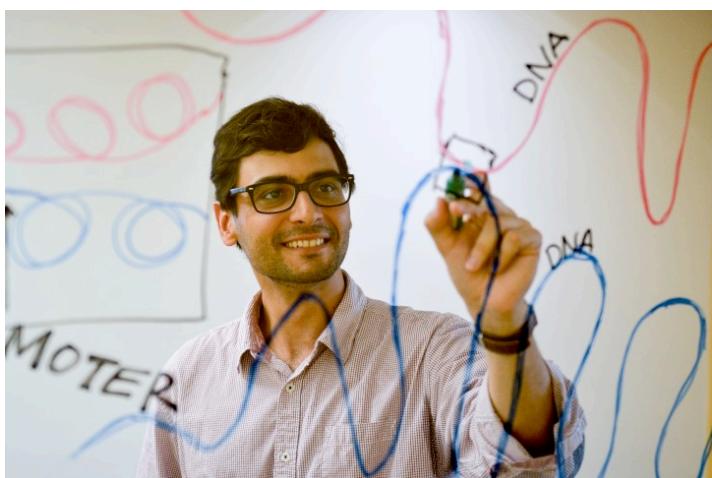


写真 2. OIST ゲノム・遺伝子制御システム科学ユニット フィリップ・タヴァレス-カデットゥ博士
沖縄科学技術大学院大学(OIST)のフィリップ・タヴァレス-カデットゥ博士は、線形配列でみると遠く離れている部位が、核内の DNA ループ形成によっていかにして接近するのかを明らかにしました。さらに、同博士と共同研究者たちはプロモーターが関与する相互作用および疾病への影響に関する研究を行いました。

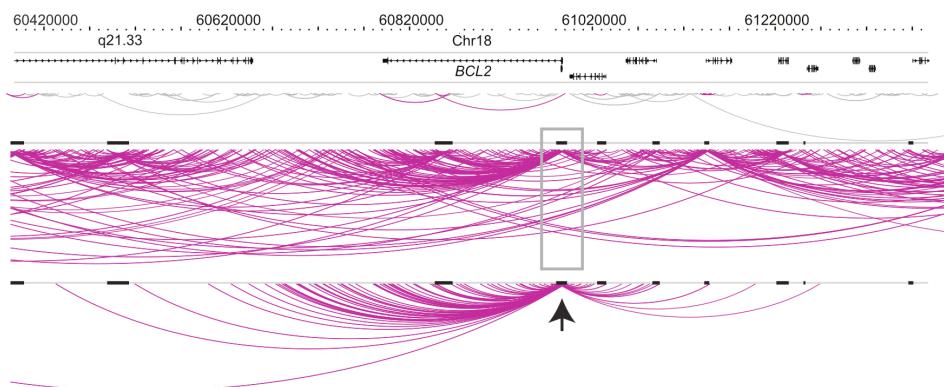


図 1. プロモーターの相互作用

本図はプロモーター相互作用(紫色の弧)について、通常の Hi-C 法によって把握される数(図の上部)と Capture Hi-C 法によって把握される数(図の中央部分)を比較したものです。1 つのプロモーターは膨大な数の DNA 部位と相互作用します(図の下部分)。その中には線形配列上で 100 万塩基対以上も離れている部位もあります。

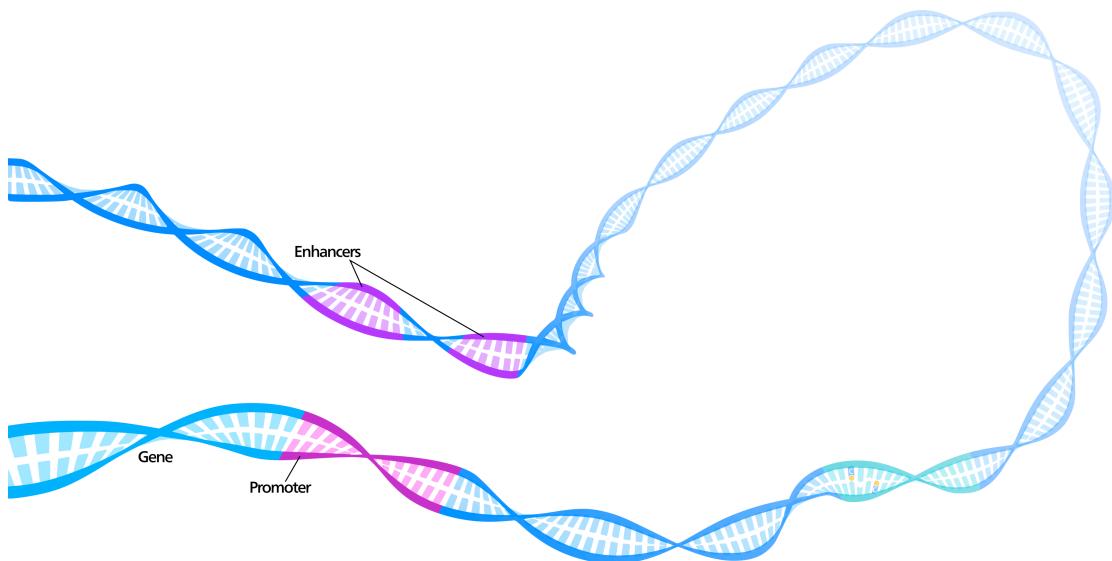


図 2. DNA のループ構造

DNA がループ構造をとることにより、遠く離れた場所にあるエンハンサーとプロモーターが核内で接近することができます。(図提供:ケルビン・ソング)