



本研究成果は論文掲載先である EMBO Journal から、以下の通り報道解禁設定があります。

TV・ラジオ・WEB ……7月11日(水)午後7時(日本時間)
新聞 ……7月12日(木)朝刊(日本時間)

平成30年7月11日

分野:生命科学・医学系 キーワード:分子生物学、遺伝・染色体動態、DNA 複製、染色体機能、エピジェネティクス

世界初！テロメアによる DNA 複製の四次元的制御を解明 —未解明の遺伝病原因解明に期待—

【研究成果のポイント】

- ◆ 細胞分裂に先だって遺伝情報を完全にコピーする DNA 複製反応において、染色体末端テロメア^{※1} のタンパク質が染色体内部の複製開始点^{※2}をテロメアに引き寄せ、複製時期をコントロールするしくみを発見
- ◆ これまで複製開始制御と核内配置の関係は明らかにされていなかったが、目印となる蛍光タンパク質を特定の複製開始点に結合させることにより、生きた酵母細胞で複製開始点を高解像度で観察することが可能に
- ◆ テロメアは近くの筋ジストロフィー原因遺伝子を抑制していることが知られており、本研究の発見が、テロメアによって遠隔制御される未解明の遺伝病原因遺伝子の発見につながると期待

❖ 概要

大阪大学大学院理学研究科の小川志帆特任研究員と升方久夫教授(現:名誉教授)らの研究グループは、染色体末端テロメアに結合するタンパク質群が、染色体内部の複製開始点をテロメアに引き寄せ、複製開始時期を制御することを世界で初めて明らかにしました。

テロメアは、細胞分裂の度に短くなり、しまいには細胞死を引き起こし、細胞老化や細胞寿命に関わります。いっぽうテロメアを伸長させる酵素の高発現は細胞を不死化しガン化要因となることが知られています。またテロメアは近くの遺伝子の発現を抑制しており、このしくみの破綻が筋ジストロフィーの要因になることが知られています。このため、テロメアに結合するタンパク質群は細胞増殖のみならず遺伝疾患の発症やガン化抑制にも重要な役割を担っています。

今回、升方教授らの研究グループは、分裂酵母^{※3}の特定の染色体領域を可視化する技術(図 1)を用いて、テロメアに結合するタンパク質が、染色体内部の複製開始点をテロメアに引き寄せ、複製開始タイミングを制御するという新事実を発見しました。

この発見は、遺伝情報継承の基本反応である DNA 複製の理解を大きく進歩させるとともに、テロメアと染色体内部のコミュニケーションのしくみが解明されたことにより、今後、テロメアによって遠隔制御される疾患原因遺伝子の発見につながることが期待されます。

本研究成果は、欧州科学誌「EMBO Journal」電子版に、7月11日(水)午後7時(日本時間)に公開されます。

❖ 研究の背景

細胞は、分裂して二倍になる前に、自身のもつ遺伝情報を複製(コピー)します。細胞の遺伝情報を担う巨大な染色体 DNA は、領域毎に異なる時期(タイミング)に複製されることが知られています。これまで、複製タイミングは細胞核

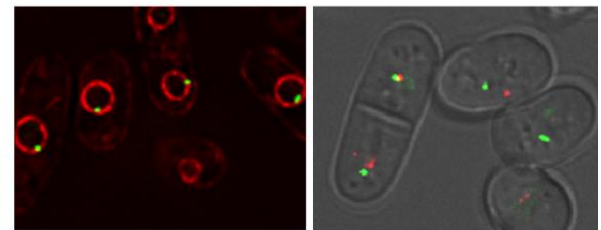
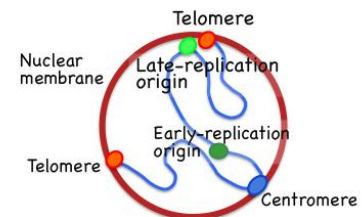


図1 複製開始点の核内局在

上図:複製期の細胞核内模式図—テロメア(赤丸)とセントロメア(青丸)は核膜(茶色リング)に接着しており、後期開始点(薄緑)と初期開始点(濃い緑)はそれぞれテロメア付近と核の内側に存在する。

左下図:後期複製開始点(緑点)は核膜タンパク質(赤リング)に埋まるように重なって見える。

右下図:右上の複製後の細胞(楕円形)ではテロメア(赤点)と後期複製開始点(緑点)が離れているが、左上の複製直前の細胞では、後期複製開始点(緑点)がテロメア(赤点)に近づき、一部重なっている(黄色)。



Press Release

内の空間的配置と関係すると考えられてきましたが、具体的なしくみは解明されていませんでした。

升方教授らの研究グループは、分裂酵母で特定の複製開始点に目印となる蛍光タンパク質を結合させる遺伝子操作を行うことにより、生きた細胞内で複製開始点の位置を解析することに成功しました(図1)。その結果、一群の複製開始点だけが核膜に局在することを発見し、さらに複製タイミングが決定される時期にはテロメアに隣接する位置に移動することを発見しました。種々の遺伝子欠損株^{※4}を用いた解析から、シェルタリン(shelterin)と呼ばれるテロメア結合タンパク質複合体が、複製開始点をテロメアに引き寄せて複製タイミングを制御するしくみにはたらくことを解明しました。本研究により、染色体末端テロメアが染色体内部とコミュニケーションするしくみが判明しました。

❖ 本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）

本研究成果により、テロメアが遠く離れた染色体領域を制御するしくみが明らかとなり、**老化と関連する遺伝疾患の原因解明につながる**ことが期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2018年7月11日(水)午後7時(日本時間)に欧州科学誌「EMBO Journal」(オンライン)に掲載されます。

タイトル: “Shelterin promotes tethering of late replication origins to telomeres for replication-timing control”

著者名: Shiho Ogawa, Sayuri Kido, Tetsuya Handa, Hidesato Ogawa, Haruhiko Asakawa, Tatsuro S. Takahashi, Takuro Nakagawa, Yasushi Hiraoka, and Hisao Masukata

なお、本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業 基盤研究(B)ならびに挑戦的萌芽研究の一環として行われ、大阪大学 大学院生命機能研究科 平岡泰教授グループの協力を得て行われました。

❖ 用語説明

※1 テロメア

真核生物の染色体 DNA の末端は、TTAGGG というテロメアリピートの繰り返し配列を持ち、そこに結合するタンパク質複合体が染色体末端を損傷 DNA と認識されないよう保護している。テロメアリピートが細胞分裂周期毎に短くなるテロメア短小化が、細胞老化や細胞寿命(個体寿命とは別)の原因とされる。細胞はテロメララーゼという酵素を使って短くなったテロメアを伸ばすしくみを備えている。

※2 複製開始点

巨大な染色体上で DNA 複製が開始する部位。酵母では数百箇所、ヒトでは数万箇所あるとされる。細胞周期の進行に依存して DNA 二重鎖を開裂する酵素や DNA を合成する酵素が決まった順序で結合して複製を開始する。

※3 分裂酵母

細胞の真ん中で均等に分裂することから Fission yeast (分裂酵母) と呼ばれる。学名は *Shizosaccharomyces pombe*。単細胞真核生物のモデル生物として細胞増殖や染色体機能の研究に広く用いられている。アフリカで作られていたビールから発見された。主に1倍体として増殖し、接合により2倍体となり、胞子をつくって1倍体に戻る。

※4 遺伝子欠損株

ある遺伝子の本来の役割を知る目的で、遺伝子組換え技術を用いて染色体上の該当遺伝子の全体あるいは一部を削除したり変更したりして、正しいタンパク質が作られないようにした細胞株。遺伝子が正しく働いている細胞株との違いを調べる。

Press Release

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

大阪大学 大学院理学研究科

名誉教授 升方久夫(ますかたひさお)

TEL: 06-6850-5431 FAX: 06-6850-6769

E-mail: masukata@bio.sci.osaka-u.ac.jp

<広報・報道に関すること>

大阪大学 理学研究科 庶務係

TEL: 06-6850-5280 FAX: 06-6850-5288

E-mail: ri-syomu@office.osaka-u.ac.jp

【研究者のコメント】

染色体末端テロメアに結合するタンパク質が染色体内部の複製を制御するという奇妙な現象に出会い、もしかしたら 2 つは近づいているのかもしれないという仮説を持った。実際に生きた細胞の中で複製開始点を見えるようにすることは簡単ではなかったが、「百聞は一見にしかず」と言える発見につながった。