

細胞核内の DNA が二重らせんの逆ねじりでゆるむ仕組みを解明 —人為的な遺伝情報の読み出し制御による遺伝子治療技術への応用にも期待—

概要

生物の遺伝情報を担う DNA は、二重らせんの構造を形成しています。細胞内では、DNA の二重らせんがゆるむことで、様々な機能をもったタンパク質が DNA に結合・集積し、遺伝情報の読み出し・コピー・修復などの多彩な機能が発揮されます。これまで、特定のタンパク質が DNA に対してトルクを発生させることで二重らせんをゆるめる仕組みが提案されていましたが、実際には、ふらふらした DNA の 1 点に力をかけてねじるだけでは、二重らせんはなかなかゆるみません。

福手淳平 京都大学大学院生命科学研究科博士後期課程学生、牧功一郎 京都大学医生物学研究所助教、安達泰治 同研究所教授 は、細胞内において、従来のトルクを発生するモーター分子(注 1)に加え、DNA の軸回転を抑える構造が存在することで、DNA の二重らせんが逆にねじられる力学的な仕組みを明らかにしました(図 1)。具体的には、細胞に取り込ませた二重らせんがゆるいソラレン誘導体(注 2)を蛍光標識することで、DNA の二重らせんがゆるむ発生場所をつきとめました。さらにクロマチン免疫沈降解析(注 3)により、二重らせんがゆるむ場所では、DNA がタンパク質の集合体(注 4)にアンカリングされていることを見いだしました。この DNA とタンパク質集合体の結合を阻害すると二重らせん構造が元に戻ったことから、タンパク質集合体へのアンカリングを介した DNA の軸回転の抑制が、DNA の二重らせんがゆるむために必要であることが示されました。

将来は、DNA の二重らせんを人為的にゆるめることで、遺伝情報の読み出しのオン・オフを制御することが可能となると考えられ、新たなゲノム編集・遺伝子治療技術としての応用が期待されます。

本研究成果は、2024 年 1 月 23 日に国際学術誌「Communications Biology」にオンライン掲載されました。

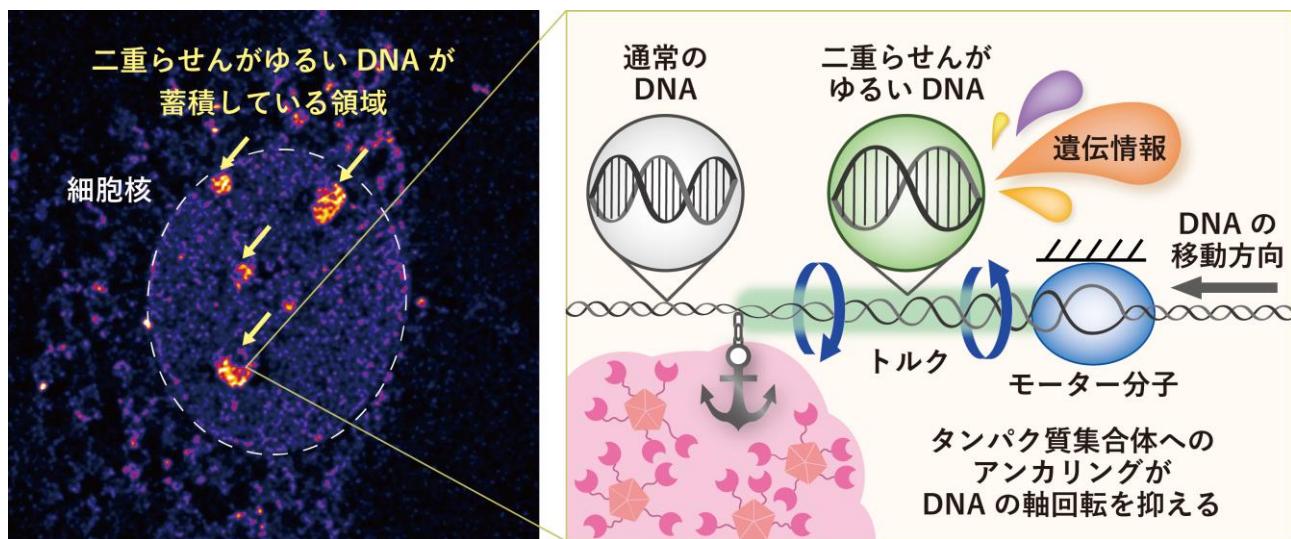


図 1 細胞内で DNA の二重らせんのゆるみが蓄積している領域を示す蛍光画像 (左)、および、DNA の二重らせんがゆるくなる力学的な仕組み (右)。モーター分子がトルクを発生するとともに、タンパク質集合体へのアンカリングが DNA の軸回転を抑えることで、DNA の二重らせんが逆にねじられる。

<研究助成>

本研究は、科学技術振興機構における戦略的創造研究推進事業 CREST 「多細胞間での時空間的相互作用の理解を目指した定量的解析基盤の創出」研究領域域（研究総括：松田 道行） 研究課題名「生理的組織リモデリング機構の解明と臓器操作技術の開発」（課題番号：JPMJCR2023 研究代表者：豊島文子）の一環として行われました。

<用語説明>

- (注 1)モーター分子 化学エネルギーから力学的仕事を生み出す分子の総称。細胞核内では RNA ポリメラーゼや DNA ポリメラーゼが該当する。
- (注 2)ソラレン誘導体 二重らせんがゆるい DNA に結合する低分子。DNA の二重らせんがゆるむことで、ソラレンが DNA に結合する確率が上昇することが知られている。
- (注 3)クロマチン免疫沈降解析 DNA とタンパク質の相互作用を解析するために用いられる実験手法。目的のタンパク質に対する抗体を用いて DNA 断片を精製し、その配列を解析することで、タンパク質が結合するゲノム領域を同定することができる。
- (注 4)タンパク質集合体 タンパク質どうしで複数の箇所で非共有結合を形成することで生じる集合体。

<研究者のコメント>

●修士課程から「力と DNA」をテーマに掲げ、研究を開始しました。力も DNA も目では見えないので最初は苦労しましたが、二重らせんがゆるい DNA のイメージングに成功してからは研究が一気に加速し、説得力のある結果が次々と得られ、大変うれしかったことを覚えています。今後は、細胞内における DNA 二重らせんのねじれを自在に操作する技術を開発し、遺伝子編集・治療への応用を目指したいです。（福手淳平）

<論文タイトルと著者>

タイトル：The nucleolar shell provides anchoring sites for DNA untwisting
(核小体シェルはアンカリングサイトとして DNA のアンツイスティングを誘導する)
著 者：Jumpei Fukute, Koichiro Maki, Taiji Adachi
掲 載 誌：*Communications Biology* DOI : 10.1038/s42003-023-05750-w