

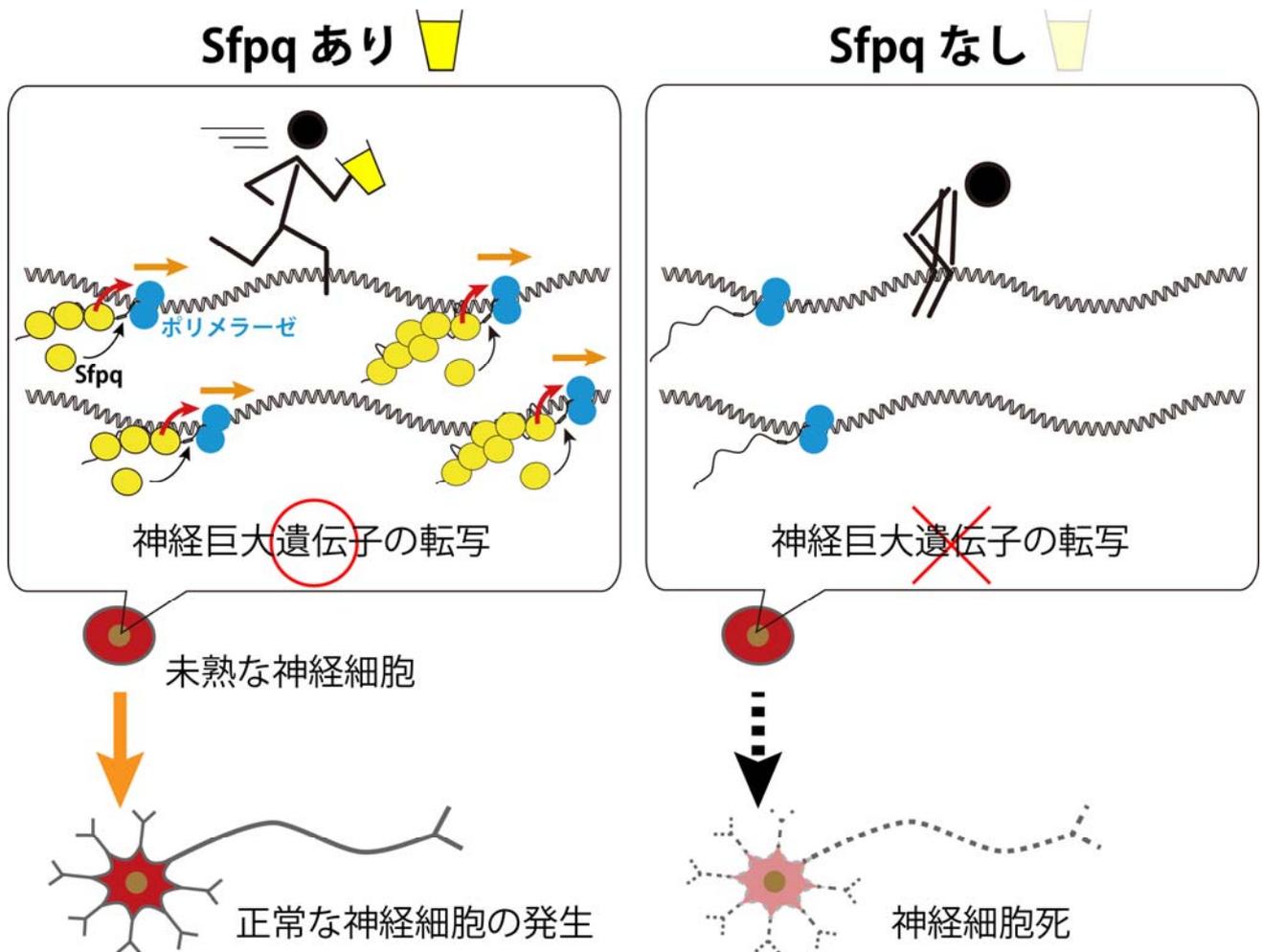
神経巨大遺伝子の発現制御メカニズムの発見

—神経難病および精神疾患の病因解明と治療法開発に期待—

概要

哺乳類の神経細胞では、全長が 100 キロベースを超える巨大な遺伝暗号が多く発現しています。京都大学大学院医学研究科 武内章英 准教授、飯田慶 同特定助教、萩原正敏 同教授らの研究グループは、名古屋大学医学部、東京工業大学との共同研究で、RNA 結合タンパク質「Sfpq」が、このような巨大な遺伝暗号の読み出しを制御するメカニズムを発見しました。さらに、このメカニズムの異常が神経細胞死と脳の形成異常を引き起こす事も見出しました。高等生物でどのようにして巨大な遺伝暗号が読み出されるのかという長年の謎に迫るとともに、原因不明の神経難病や精神疾患の病因の解明と治療方法の開発につながる成果です。

本研究は、日本時間の 2018 年 5 月 2 日に米国の国際学術誌「Cell Reports」に掲載されました。



1. 背景

細胞内の DNA に書き込まれた遺伝暗号（塩基配列として暗号化された遺伝情報）の読み出しは、非常に下等な動物から哺乳類などの高等動物まで、「転写」という非常に有名なメカニズムで制御されています。遺伝

暗号は下等動物ではわずか数キロベースですが、哺乳類の神経細胞では 100 キロまたは 1000 キロベースを超えるものがあります。このように非常に長い巨大遺伝子（超長鎖遺伝子）の遺伝暗号の読み出しがどのように行われているのかは謎のままです。さらに近年、筋萎縮性側索硬化症（ALS）や自閉症といった神経難病や精神疾患で、巨大遺伝子の遺伝暗号の読み出しに異常が見つかり、これらの原因不明の疾患の病因の解明と治療法の開発のために、この制御メカニズムの解明が待たれていました。

2. 研究手法・成果

本研究では、ALS および自閉症の原因遺伝子として同定された、RNA 結合タンパク質「Sfpq」の機能に着目しました。Sfpq が欠損する遺伝子改変マウスを作成しその機能を調べた所、Sfpq がなくなると神経の発生を担う重要な分子群が発現できなくなり、脳の形成時期に神経細胞死を引き起こすことが分かりました。さらに、Sfpq の分子機能と神経の発生異常との関連を詳細に調べるため、Sfpq が結合する標的遺伝暗号伝達物質の同定と、Sfpq 欠損時の遺伝暗号読み出しの異常について、CLIP-Seq および RNA-Seq という手法を用いて全ゲノムレベルの網羅的解析（細胞の全遺伝暗号を調べる）を行いました。その結果、Sfpq が巨大遺伝子（超長鎖遺伝子）の遺伝暗号の読み出しを制御する重要な分子であることを発見しました。

遺伝暗号の読み出しは、RNA ポリメラーゼという分子がマラソンランナーのように遺伝情報の上を走ることで行われますが、このランナーがどのように巨大遺伝子上を脱落せずに完走できるかは長い間の謎でした。本研究を含む、当研究チームによる一連の研究成果により、この遺伝暗号を読み出す分子メカニズムの一端が明らかとなりました。

本研究の成果をまとめると次の通りになります。

- RNA 結合タンパク質 Sfpq による遺伝暗号読み出しの新規の制御メカニズムを発見し、このメカニズムの欠損が巨大遺伝子の遺伝暗号読み出しに異常を起こすことを明らかにした（論文で「長鎖遺伝子制御異常症」という概念を提唱した）。
- 巨大遺伝子の読み出しが神経の発生過程に重要であることと、この異常が神経細胞死と脳の形成異常を引き起こすことを見出し、原因不明の神経変性疾患および精神疾患の病因となりうることを示した（論文で「長鎖遺伝子病」という概念を提唱した）。

3. 波及効果、今後の予定

当研究チームは、巨大遺伝子の遺伝暗号を読み出すメカニズムの全容解明に向けて、今後さらに積極的に研究を展開していきます。このメカニズムの全容が明らかになることによって、次のような生物学・基礎医学・臨床にわたるさまざまな波及効果が期待できます。

- 生物学の基本転写の理解が一層進む。
- まだ謎の多い神経の発生や脳の形成のメカニズムが明らかになる。
- このメカニズムの異常によって生じる神経難病や精神疾患の一連の原因遺伝子の同定・診断マーカー（疾患の診断に用いる生物学的・病理学的な特性）の同定・疾患の病態と病因の解明・治療法の開発につながる研究や創薬シーズ（治療に有効な新規の物質）の探索につながるなど、基礎医学研究および臨床への応用。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、下記機関より資金的支援を受けて実施されました。

- 日本学術振興会 (JSPS)・文部科学省 科学研究費補助金科学研究 費基盤研究 (A)、基盤研究 (C)
- 文部科学省 革新的細胞解析研究プログラム「セルイノベーション」
- 科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業(CREST)「[エピゲノム] エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」
- 厚生労働省厚生労働科学研究費
- 日本医療研究開発機構(AMED)
- 藤原記念財団

<用語解説>

キロベース：遺伝暗号（遺伝子）の長さを表す単位。遺伝子を構成するひとつの塩基対を1ベースと表し、塩基対が1000個結合したものを1キロベースという。

RNA 結合タンパク質：遺伝暗号伝達物質（メッセンジャーRNA）に結合し、遺伝暗号の読み出しからタンパク質合成までのプロセスを幅広く制御する因子。この因子の異常が神経疾患や精神疾患を引き起こすことが明らかになりつつあり、近年注目されている。

CLIP-Seq・RNA-Seq：次世代高速シーケンサーを用いて細胞の遺伝暗号の読み出しやその制御の状態を全遺伝暗号を対象に網羅的に読み解く解析方法。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Loss of Sfpq causes long-gene transcriptopathy in the brain

著者：Akihito Takeuchi, Kei Iida, Toshiaki Tsubota, Motoyasu Hosokawa, Masatsugu Denawa, J.B. Brown, Kensuke Ninomiya, Mikako Ito, Hiroshi Kimura, Takaya Abe, Hiroshi Kiyonari, Kinji Ohno, & Masatoshi Hagiwara

掲載誌：Cell Reports DOI: 10.1016/j.celrep.2018.03.141

<イメージ図>

