

## 繰り返し配列の「つながり」がヘテロクロマチン形成を誘導

～分子生物学とソフトマター物理学の融合研究でヘテロクロマチン形成の謎に迫る～

### ポイント

- ・ 繰り返し配列を持つ DNA のヘテロクロマチン形成の特徴を説明する理論の構築に成功。
- ・ 配列の繰り返し単位が「つながっている」ことが、ヘテロクロマチン形成を誘導することを解明。
- ・ 繰り返し配列の関与する核内現象の理解に波及することに期待。

### 概要

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) の山本哲也特任准教授、同大学大学院理学研究院の浅沼高寛学術研究員と村上洋太教授らの研究グループは、生化学・分子生物学実験で得られた知見とソフトマター物理学\*1 理論を融合することによって、繰り返し配列をもつ DNA がヘテロクロマチン\*2 を形成する機構を説明する理論を構築することに成功しました。

分裂酵母のセントロメア領域のヘテロクロマチン形成には、RNAi 経路\*3 と呼ばれる機構が重要な役割を果たします。繰り返し配列が転写されるプロセスの間に、まだ DNA と結合している作りかけの RNA が生成されますが、RNAi 経路では、ダイサーによってその RNA を短く切断するプロセスがヘテロクロマチン形成に必須となります。ヘテロクロマチンが形成・維持されるためには、その領域で定常的に短い RNA が生成される必要があります。配列の繰り返し単位が増えると、ヘテロクロマチンが形成されやすくなる (つまり、作りかけの RNA とダイサーとの結合効率が高くなる) 性質が、高分子の繰り返し単位が多くなると表面への吸着効率が高くなる性質と類似しています。本研究では、ダイサーが核膜に局在化していることと、配列の繰り返し単位が「つながっている」ことを考慮に入れて、ヘテロクロマチン形成の理論を構築しました。この理論を使って、繰り返し配列のヘテロクロマチン化に関する実験結果を説明することに成功しました。

本理論は、配列の繰り返し単位が「つながっている」と共に、ダイサーが核膜を介して「つながっている」ことが、結合効率を高くする上で重要であることを予言します。相分離によるタンパク質の凝集体形成が昨今注目されていますが、相分離もタンパク質を「つなげる」役割がありますので、本理論は、繰り返し配列を持つ DNA と凝集体との相互作用を考える上で重要な意味を持ちます。繰り返し配列が関与する核内現象は多くありますので、分裂酵母のヘテロクロマチン形成に対して知見を与えるだけでなく、様々な核内現象に波及することが期待されます。

なお、本研究成果は、2023年8月4日(金)公開の Communications Biology 誌に掲載されました。

## 【背景】

DNA は細胞の設計図としての役割を持っており、その情報（遺伝情報）を塩基配列という形で蓄えています。遺伝情報が実際に設計図としての役割を果たすためには、まず、遺伝情報の単位（遺伝子）に対応する塩基配列のコピーである RNA が生成され、その RNA からタンパク質が生成されます。細胞の性質は、どのタンパク質がどれくらい生成されるかということによって決定されます。我々ヒトのような多細胞生物は、様々な性質を持つ細胞から構成されていますが、すべての細胞は同じ DNA を持っています。なぜ同じ設計図から異なる性質を持つ細胞ができるかというと、DNA の持つ遺伝情報のうち、使われているものと使われないものがあるからです。DNA のうち、使われない遺伝情報を持つ領域は、ヘテロクロマチンと呼ばれ、RNA を生成するプロセスである転写が起こりにくくなっています。ヘテロクロマチンがどのように形成されるかということの解明することは、細胞が遺伝情報をどのように制御しているかということの明らかにするために重要であり、それに着目した新しい医療や創薬につながる可能性を秘めています。

分裂酵母は、ヘテロクロマチンの形成機構を調べるためによく使われる比較的単純な真核生物です。これまでの研究によって、「RNAi 経路」と呼ばれる一連の生化学反応が、分裂酵母のヘテロクロマチン形成に重要な役割を果たすことが明らかにされてきました。この機構の興味深い点は、ヘテロクロマチンは転写が起こりにくい DNA 領域ですが、ヘテロクロマチンの形成と維持には、その DNA 領域での転写が欠かせないという点です。転写の過程では、RNA ポリメラーゼ II (Pol II) と呼ばれる酵素によって RNA が合成されます。ヘテロクロマチンを形成する DNA 領域の転写では、まだ DNA と結合している作りかけの RNA が、ダイサーと呼ばれるタンパク質によって短く切断されますが、この短い RNA がその後のヘテロクロマチン形成のプロセスに必須となります。しかし、RNA は、ヘテロクロマチン領域だけでなく、使われている DNA 領域でも生成しています。ダイサーは、どのようにヘテロクロマチン領域から生成されえた RNA を見分けて、ヘテロクロマチン領域から生成される RNA を選択的に切断しているのでしょうか？

村上教授のグループの最近の実験によって、繰り返し配列を持つ DNA がヘテロクロマチンを形成しやすいことが発見されました。物質科学の観点からは、DNA は高分子と呼ばれる物質群の一種で、高分子の性質や運動は、ソフトマター物理の一分野である高分子物理と呼ばれる分野で研究されてきました。高分子物理は、同じ繰り返し単位がつながっているために生じる性質を究明する分野ですので、繰り返し配列を持つ DNA がヘテロクロマチンを形成する謎を解くために有用であると考えられます。本研究では、ソフトマター物理学者である山本特任准教授と生化学・分子生物学者である村上教授、浅沼学術研究員がタッグを組み、繰り返し配列を持つ DNA がヘテロクロマチンを形成する謎に挑みました。

## 【研究手法及び研究成果】

ヘテロクロマチンが形成・維持されるためには、ダイサーによって短く切断された RNA が定常的に生成される必要があります。研究グループは、配列の繰り返し単位の数が増えるとヘテロクロマチンが形成しやすくなる（つまり、作りかけの RNA がダイサーと定常的に結合しやすくなる）という性質が、高分子の繰り返し単位（ユニット）を多くすると表面に吸着しやすくなるという性質と類似している点に着目しました。実際、ダイサーは、核膜表面に局在化していることがいくつかの実験で示唆されています。なぜ高分子のユニットが多くなると表面に吸着しやすくなるかというと、高分子ではユニットが「つながっている」ために、ユニットが一つ表面に吸着していると、他のユニットも表面付近に束縛されているからです（図 1）。本研究では、高分子の表面吸着の問題を応用することによって、配列の繰り返し単位が「つながっている」ことを考慮に入れて、繰り返し配列から生成される RNA とダイサーとの結合を記述

する方程式を導出しました。この方程式を解くことによって、繰り返し配列のヘテロクロマチン化に関して、村上グループによって行われてきた実験結果を説明することに成功しました。

### 【今後への期待】

本研究では、配列の繰り返しが「つながっている」という高分子としての性質に注目して研究を行いました。逆の観点からは、「つながっていること」によって、繰り返し配列から生成されている作りかけの RNA が効率的にダイサーと結合するためには、ダイサーが核膜表面に局在化している必要があります。つまり、核膜を通して、ダイサーも「つながっている」必要があるのです。タンパク質が凝集体を形成する相分離という現象が昨今注目を集めています。相分離もタンパク質が「つながる」現象ですので、凝集体と繰り返し配列を持つ DNA の相互作用を考える上で、本研究で得た知見は重要な意味を持つと考えています。DNA の繰り返し単位が関与する生命現象は他にもたくさんあるため、本研究は、分裂酵母のヘテロクロマチン形成に対して知見を与えるだけでなく、様々な核内現象の研究に波及すると考えています。本研究の理論的な性質のために、確立のためにはさらに検証実験をする必要がありますが、その意義は十分あると考えています。

### 【謝辞】

本研究は、文部科学省科学研究費補助金 学術変革領域研究 A 「DNA の物性から理解するゲノムモダリティ」(20H05934)、新学術領域研究「遺伝子制御の基盤となるクロマチンポテンシャル」(21H00241)、基盤研究 C (21K03479)、特定領域研究 (12206045)、基盤研究 A (21247001) によって支援されました。

### 【関連するプレスリリース】

北海道大学・東京大学共同プレスリリース「繰り返し配列の DNA がヘテロクロマチン化される仕組みを解明」

発表日：2023 年 1 月 13 日

URL: [https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/230113\\_pr.pdf](https://www.hokudai.ac.jp/news/pdf/230113_pr.pdf)

## 論文情報

論文名 Polymeric nature of tandemly repeated genes enhances assembly of constitutive heterochromatin in fission yeast (繰り返された遺伝子の高分子性が分裂酵母の構成的ヘテロクロマチン形成を誘導する)

著者名 山本哲也<sup>1</sup>、浅沼高寛<sup>2</sup>、村上洋太<sup>2</sup> (<sup>1</sup>北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)、<sup>2</sup>北海道大学大学院理学研究院)

雑誌名 Communications Biology (生命科学の専門誌)

DOI 10.1038/s42003-023-05154-w

公表日 2023年8月4日(金)(オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD)

特任准教授 山本哲也 (やまもとてつや)

TEL 011-706-9665 メール tyamamoto@icredd.hokudai.ac.jp

URL <https://www.icredd.hokudai.ac.jp/ja>

北海道大学大学院理学研究院 教授 村上洋太 (むらかみようた)

TEL 011-706-3813 FAX 011-706-3813 メール yota@sci.hokudai.ac.jp

URL <http://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~bo/>

## 配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

## 【参考図】

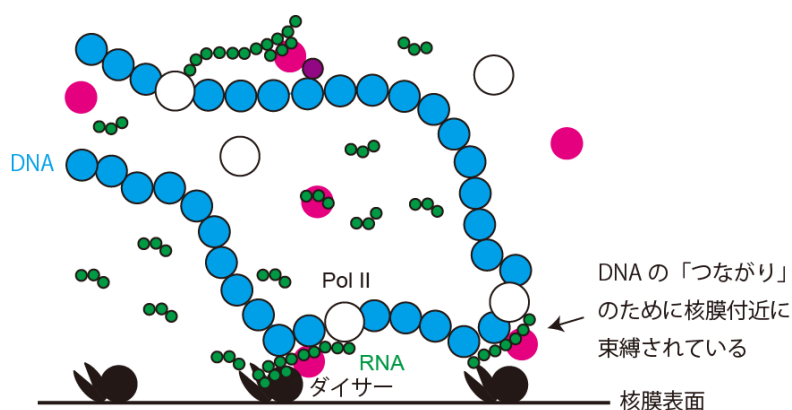


図1. DNA のつながりによる、作りかけの RNA とダイサーとの結合の誘導

## 【用語解説】

- \*1 ソフトマター物理学 … 高分子、コロイド、液晶などの分子集合体の性質や運動を扱う物理学の分野。
- \*2 ヘテロクロマチン … 転写が抑制されている DNA 領域。この領域に形成されているヌクレオソームは、ヒストン H3 がメチル化 (H3K9me2、または、H3K27me3) しているため、ヒストンの修飾状態で定義されることが多い。
- \*3 RNAi 経路 … 小分子 RNA の生成によって起こるヘテロクロマチン化機構。転写の途中で生成され

る（まだ DNA に結合している）作りかけの RNA が、まず RNA 依存的 RNA ポリメラーゼ（RDRC）によって二重らせん化された後、ダイサーによって短く切断されることによって、小分子 RNA が生成される。小分子 RNA は、RITS 複合体に含まれるアルゴノートタンパク質と複合体を形成し、作りかけの RNA と結合する。RITS タンパク質はヒストンのメチル化酵素とも結合するため、結合した RNA の転写領域のヒストンをメチル化（H3K9me2）する。

### 【WPI-ICReDD について】

ICReDD (Institute for Chemical Reaction Design and Discovery、アイクレッド) は、文部科学省国際研究拠点形成促進事業費補助金「世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)」に採択され、2018 年 10 月に本学に設置されました。WPI の目的は、高度に国際化された研究環境と世界トップレベルの研究水準の研究を行う「目に見える研究拠点」の形成であり、ICReDD は国内にある 17 の研究拠点の一つです。

ICReDD では、拠点長の下、計算科学、情報科学、実験科学の三つの学問分野を融合させることにより、人類が未来を生き抜く上で必要不可欠な「化学反応」を合理的に設計し制御を行います。さらに化学反応の合理的かつ効率的な開発を可能とする学問、「化学反応創成学」という新たな学問分野を確立し、新しい化学反応や材料の創出を目指しています。

