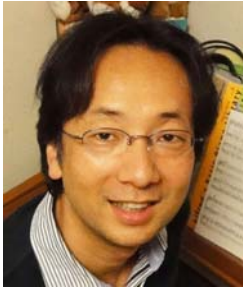


【新学術領域研究（研究領域提案型）】 生物系



研究領域名 ゲノムを支える非コードDNA領域の機能

国立遺伝学研究所・細胞遺伝研究系／総研大・教授

こばやし たけひこ
小林 武彦

【本領域の目的】

真核生物のゲノムの大半はタンパク質をコードしていない非コードDNA領域で占められている。この領域には、染色体上で起こる全てのイベント（遺伝子の発現、DNA複製の開始、遺伝子増幅や改変を引き起こす組換えのホットスポット、DNA脆弱部位、染色体凝縮、染色体分配など）、をコントロールする機能が備わっている。しかし、この非コードDNA領域は、トランスポゾン、リボソームRNA反復遺伝子、マイクロサテライト等の反復配列が大部分を占めており、未だ詳細な解析がなされていない、いわば「ゲノムの秘境」である。

本学術領域研究では、ゲノム中に多数散在する機能を持った非コードDNA配列をインターメアと名付け、それらを実験的、情報学的手法により網羅的に同定する。さらにはインターメアのクロマチン構造とテロメア、セントロメアを含めたネットワーク（3メアネットワーク）に着目して、非コードDNAによる染色体制御の全体像の解明を目指す。またその制御システムの異常により引き起こされる癌化や老化などの細胞機能の異常の発生メカニズムについても解析する。



（図）非コードDNA領域に存在する機能配列（3メア：セントロメア、インターメア、テロメア）がネットワークを形成し染色体の機能を支えている。本研究領域ではその全貌を解明する

【本領域の内容】

非コード機能配列であるインターメアの実体、および3メアネットワークに関わる要素を、次の4つチームで連携して解析していく。

1) 配列チームでは、非コードDNA領域において染色体機能維持に働く種々のDNA配列と、それに関連するタンパク質・RNAなどの役割を明らかにする。
2) 構造チームでは、インターメアの上位階層で染色体機能を制御している局所的なヌクレオソームの配置、ヒストン修飾などのエピゲノム修飾、クロマチン構造の変化などに関わる因子の同定及び構造解析、そしてそれらの染色体維持

における役割を解明する。
3) ネットワークチームでは、3メア間で働く、特徴的なクロマチン構造を介した有機的なネットワークの実体を解明する。
4) 病態解析チームでは、染色体維持機構の破綻が如何に細胞機能に影響を及ぼし、がん化や老化を引き起こすか、そのメカニズムを解明する。

【期待される成果と意義】

本領域では、強固な信頼関係に立脚した日本的な共同研究体制を構築しセントロメア、テロメアに次ぐ第三の機能配列の発見や、これらを統合的に制御する新たなメカニズムの解明が期待され、今後当該分野において世界のイニシャティブをとる。本領域の提唱するインターメア及びそのネットワークは、染色体維持機構に決定的な必須な要素であり、それらの破綻は染色体の逆位や転座、遺伝子増幅などの染色体異常の原因になるばかりか、極度な染色体脆弱部位の出現、がん抑制遺伝子の不活化、がん遺伝子の活性化などを通してがん発生率を上昇させるほか、細胞死や老化などによる進行性疾患との関わりも生じてくると考えられる。インターメア及びそのネットワークを明らかにすることで、このような疾患メカニズムの基盤研究を構築し、将来的には新しい診断方法や治療技術の開発に繋げる。

【キーワード】

非コードDNA領域：タンパク質に翻訳されないDNA領域。
反復配列：トランスポゾン、リボソームRNA遺伝子、マイクロサテライト等の染色体上で繰り返して存在する配列。ヒトゲノムの約半分を占める。
インターメア：新造語。テロメア、セントロメア以外の染色体本体部に存在する機能を持った非コード配列。
クロマチン：DNAがヒストンタンパク質に巻き付いたヌクレオソーム構造からなる。ヒストンは、状況に応じてアセチル化やメチル化などの化学修飾を受け局所的なクロマチン構造を構築する。

【研究期間と研究経費】

平成23年度－27年度

1, 189, 100千円