

【領域番号】 3305	【領域略称名】 非コードDNA
【領域代表者（所属）】 小林 武彦（国立遺伝学研究所・細胞遺伝研究系・教授）	
<p>【概要】 真核細胞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領域である。この領域は染色体を制御、維持する作用を担っているが、同時に「ゲノムの秘境」であり、未だ詳細な解析がなされていない。本領域研究では異なる分野の研究者の連携研究により非コードDNA領域に隠された未知なる機能を解明する。</p> <p>【学術的背景、目的】 <非コードDNA領域が支える染色体機能> 染色体は遺伝子を運ぶ乗り物であり、その機能は特徴的なDNA配列により支えられている。例えば顕著な構造体を形成する配列としては、染色体分配に働くセントロメアや末端の保護構造であるテロメアがある。さらに染色体の“本体部”には、遺伝子の発現、DNAの複製開始、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の脆弱部位、染色体凝縮などの染色体上で起こるイベント（染色体諸機能）を制御する配列がある。これら機能性配列はヒトゲノムの98%を占める遺伝子間やイントロンと言った非コードDNA領域に主として存在する。</p> 高等真核細胞の非コードDNA領域の特徴は、レトロトランスポゾン、リボソームRNA反復遺伝子（rDNA）、マイクロサテライト等を含んだ反復配列がその大半を占めることである。これらは上に述べたような染色体諸機能を制御する役割を担っていると考えられるが、従来のDNA配列決定法では解析が困難なこともあり、研究が進んでいない。そこで本研究領域では、研究者間の強力な連携体制を築き、次世代シーケンサー等の新技術を駆使して、時代に先駆けて“秘境”非コードDNA領域による染色体制御機構の全貌解明に挑む。 <p><クロマチン構造を介した非コードDNAネットワークによる染色体機能の統御> 真核生物染色体はクロマチンという高次構造をとる。クロマチンは、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の変化を生じる。非コードDNAはこのクロマチン構造を介して染色体機能を制御していると考えられる。例えば、セントロメアやテロメアの近傍では「閉じた」クロマチン構造（ヘテロクロマチン）が形成され、それぞれの機能に重要な働きをしている。また、複製、凝縮、接着などの相互に連係し染色体全体の構造変換を含む作用については、染色体の本体部の非コードDNA領域が、特徴的なクロマチン構造を介して協調的に働き全体的な統率を保っていると考えられる。染色体という巨大構造体を統括・制御するためにはこの“非コードDNAネットワーク”が必須と考えられるが、その実体は不明である。本領域研究では、セントロメア、テロメア以外の染色体“本体部”の非コード機能性配列を総称して“インターメア”と名付け、その特徴及び構造を明らかにする。さらにはテロメア、セントロメアを含んだ3メア間でのクロマチン構造を介したネットワークによる染色体統御の全体像を解明する。</p> （図1左） <p>【全体構想-何をどこまで明らかにするか】 染色体本体部の非コード機能性配列であるインターメアの実体、およびテロメア、セントロメアとの</p>	

3メアネットワークに関わる要素を、次に上げる4つの階層に分類し（図1右図）、最終的にすべてを統合して染色体を制御するシステムの全体像を解明する。

1) 非コード機能性配列の解析（配列チーム）：

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) 非コード機能性配列のクロマチン構造の解析（構造チーム）：

インターメア、セントロメア、テロメア（3メア）の上位階層で染色体機能を時空間的に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) 染色体維持に働く3メアネットワークの解析（ネットワークチーム）：

3メアは多くの因子を共有し特徴的なクロマチン構造を介して有機的なネットワーク（クロマチンネットワーク）を形成して染色体を統御していると予想される。その実体を解明する。

4) 染色体維持機構の破綻が細胞機能に及ぼす影響（病態解析チーム）：

上述の3メア及びそのネットワークの破綻は、染色体維持機構に決定的なダメージを与え、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りうる。ひいては、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化が起こるほか、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。そこで、最上位階層の観点として、3メア及びそのネットワークと老化やがん化などの疾患との関わりを明らかにする。このような疾患メカニズムの基盤研究は、新しい診断方法や治療技術の開発に欠かすことができない。

【本研究が我が国の学術水準の向上・強化につながる点】

我が国の染色体研究分野では、優れた研究者がこれまで次々と現れ、常に世界最先端の水準が維持されてきた。現在、次世代シーケンサーによる個別ゲノム解析や、がんの分子標的医薬や FISH などの遺伝子診断技術の発展により、染色体研究に世界的なブレイクスルーが起こりつつある。そのため、現時点での我が国の有利な立ち位置を維持し、さらに強化することが肝要である。加えてこの大変革期は、学術的・技術的な我が国の優位性をさらにリードできる好機でもある。従って、このような時期に新概念の確立を目指す本領域を設立することはきわめて重要であり急務である。本領域研究の実施を通じて、染色体研究が専門分野を越境した次世代の学術領域に昇華・発展し、我が国の生命科学や医科学の学術水準がより一層向上・強化されることが大いに期待される。

本領域では、強固な信頼関係に立脚した日本的共同研究体制によりセントロメア、テロメアに次ぐ第三の機能性配列の発見や、これらを統合的に制御する新たなメカニズムの解明を目指しており、今後当該分野において世界のイニシアティブをとれると確信している。

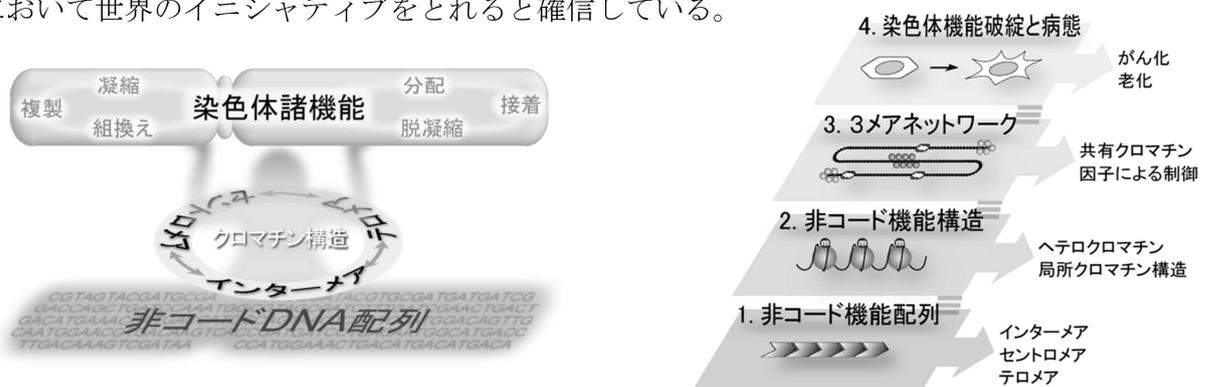


図1 非コードDNA領域に存在する機能性配列（3メア：セントロメア、インターメア、テロメア）がネットワークを形成し染色体の機能を支えている（左）。本領域内のチームで取り組む4つの研究階層（右）。