



研究領域名 時空間的な多因子間相互作用の理解による転写ユニティ
ー機構の解明

大阪大学・大学院医学系研究科ゲノム生物学講座遺伝子治療学分野・准教授

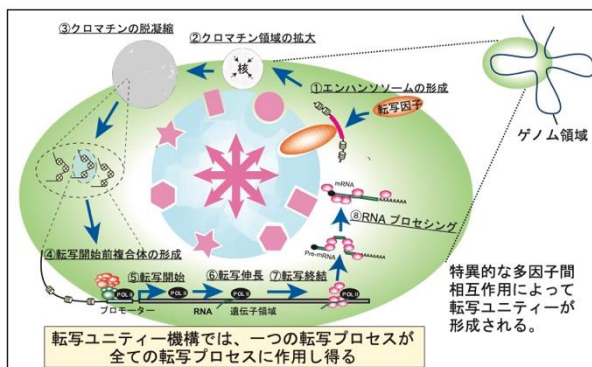
にむら けいすけ
二村 圭祐

領域番号：21B309 研究者番号：00462713

【本研究領域の目的】

申請者らのこれまでの研究により、エンハンサーなどの転写調節領域や遺伝子領域を含むゲノム DNA のみならず、転写産物である新生 RNA や non-coding RNA などの RNA もタンパク質との相互作用により多因子間相互作用を形成し、転写ユニティ機構に関与すると考えられる（図1参照）。そこで、このような時空間的な多因子間相互作用による転写ユニティ機構を明らかにするためには、従来の転写研究で重要視されてきた生化学的なタンパク質複合体の解析を軸とする相互作用のみでなく、タンパク質、ゲノム DNA、新生 RNA や non-coding RNA を含む多因子間で形成される複雑且つ多様な相互作用を時空間的に解明する必要がある。そこで本研究では、多因子間相互作用を時空間的且つ網羅的に捕捉するために、「in situ ビオチン化法による多因子間相互作用の網羅的同定法」の確立を行う。さらに、時空間的且つ網羅的に同定された多因子間の結合を定量化するために、「抗体バーコーディングを用いた多因子間相互作用の空間的定量法の確立」も行う。本研究では、このような革新的な技術開発を進めながら、「多因子間相互作用による転写ユニティ機構」を、構造から分子、細胞、組織、個体レベルまで解明し、その破綻による疾患メカニズムの解明を目指す。

図1. 転写ユニティを構築する多因子間相互作用



【本研究領域の内容】

本研究では下記に示すような領域内の連携にて研究を推進する。

●研究項目 A01（計画研究1）では、「in situ ビオチン化による多因子間相互作用の網羅的同定法」を確立し、転写ユニティを構成する多因子を網羅的に同定する。同定された多因子間相互作用に関して、生化学・ゲノミクス・プロテオミクス解析（高橋）、ゲノム構造解析（西山）を行い、転写ユニティ機構の分子メ

カニズムを細胞・組織・疾患レベルまで解明する。

●研究項目 A02（計画研究2）では、新技術の開発として「抗体バーコーディングを用いた多因子間相互作用の空間的定量法」の確立を行い（二村・粕川）、転写ユニティを構成する多因子間相互作用の定量化を行う。

●研究項目 A03（計画研究3）では、仙石が Cryo-EM 解析・X 線結晶構造解析によって、転写ユニティを構成する多因子間相互作用を構造学的に解明する。

このように本研究領域では、「多因子間相互作用による転写ユニティ機構」を構造解析から分子ネットワーク、さらに細胞、組織、個体レベルまで解明し、その破綻による疾患メカニズムの解明を目指す。

【期待される成果と意義】

本研究で開発する「in situ ビオチン化による多因子間相互作用の網羅的同定法」によって、細胞全体における多因子間相互作用を網羅的に同定する。次に、本研究領域で開発する「抗体バーコーディングを用いたタンパク質間相互作用の空間的定量法」によって、空間情報を持ったタンパク質間相互作用をシークエンス情報として定量化する。最後に、同定された多因子によって形成されるタンパク質や核酸からなる複合体を Cryo-EM によって原子レベルで構造を同定する。本研究領域の遂行によって、多因子間相互作用によって形成される転写ユニティ機構が明らかとなれば、遺伝子発現制御の研究分野においては、教科書の記載を塗り替えるような解明となることが期待できる。

【キーワード】

・転写：DNA から RNA が合成される反応。多くの因子の相互作用によって、遺伝子から合成される mRNA の量、プロセシングが制御される。

【領域設定期間と研究経費】

令和3年度－5年度
105,000 千円

【ホームページ等】

<https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/gts/TranscriptionUnit/>

[v/](#)

nimura@gts.med.osaka-u.ac.jp