

令和2年3月3日

がん研究会
東京大学定量生命科学研究所
早稲田大学
熊本大学

ゲノム DNA の構造をこわれやすくして遺伝子の転写を制御するしくみを解明

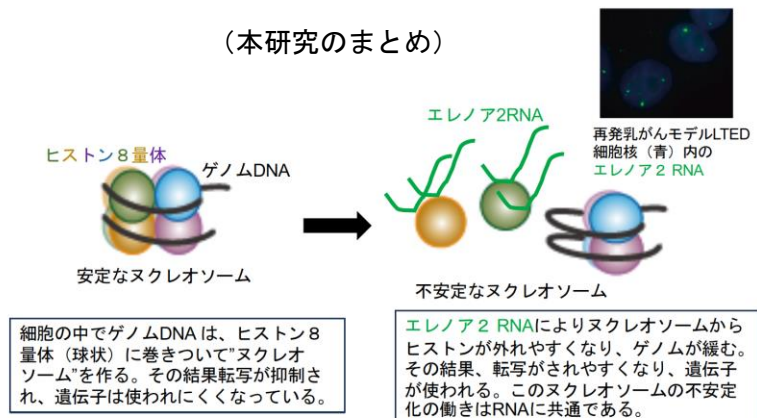
1. 概要

ゲノム中の遺伝子がタイミングよく使われる、つまり“転写”されることは、全ての生命活動に重要です。しかし真核生物のゲノム DNA は、細胞核内で折りたたまれています。その折りたたみ構造では、タンパク質の複合体であるヒストン 8 量体に DNA が巻きつき、“ヌクレオソーム”と呼ばれるコンパクトな構造をとっております。そのため、そのままでは転写がされにくい状態

になっています。タンパク質にならないリボ核酸 (“ノンコーディング RNA” と呼ばれる) は、転写を調節することがあると提唱されていますが、ヌクレオソームにどのような影響を持つかはわかっていませんでした。

- 東京大学定量生命科学研究所の胡桃坂仁志教授、公益財団法人がん研究会がん研究所齊藤典子部長らの研究グループは、早稲田大学、熊本大学との共同研究により、核内のノンコーディング RNA にはヌクレオソームをこわれやすくして転写をコントロールする、という新しいはたらきがあることを発見しました。
- エレノア 2 ノンコーディング RNA は、再発乳がんモデル細胞で、エストロゲン受容体遺伝子座の周辺からつくられ、そこに蓄積して転写を活発にさせます。この再発乳がん細胞では、エレノア 2 がつくられる周辺でヌクレオソームが緩んでおり、エレノア 2 を減弱するとこれが解消されました。
- 試験管内の実験では、人工的に作成したエレノア 2 RNA 断片が、ヌクレオソームを著しく不安定化することを明らかにしました。このヌクレオソームを不安定化する、という活性は他の RNA にも認められましたが、DNA にはありませんでした。

本研究の成果は、Nature Publishing Group オープンアクセス誌 *Communications Biology* に、2020 年 2 月 11 日付で公開されました。



ゲノム DNA がつくるヌクレオソームというかたちは
ノンコーディング RNA によりこわれやすくなる

2. ポイント

- ポイント1: 再発乳がんモデル細胞^(注1)では、ゲノムからエレノア2 ノンコーディング RNA^(注2) が過剰に転写^(注3) されつくられますが、その近くではゲノムが作る高次構造であるヌクレオソーム^(注4) が緩んでいました。
- ポイント2: 人工的な試験管の中の実験でも、エレノア2 RNA 断片がヌクレオソームを著しく不安定にしました。
- ポイント3: 核内のノンコーディング RNA には、ヌクレオソーム構造を緩めて転写を制御するという新しい機能があることを発見しました。

3. 論文名、著者およびその所属

○論文名

Nucleosome destabilization by nuclear non-coding RNAs.

○ジャーナル名

Communications Biology (Nature Publishing Groupのオープンアクセス誌)

(※2020年2月11日付でオンラインに掲載されました。doi: 10.1038/s42003-020-0784-9)

○著者

Risa Fujita^{1#}, Tatsuro Yamamoto^{2,3#}, Yasuhiro Arimura¹, Saori Fujiwara³⁺, Hiroaki Tachiwana², Yuichi Ichikawa², Yuka Sakata², Liying Yang², Reo Maruyama², Michiaki Hamada^{4,5}, Mitsuyoshi Nakao³, Noriko Saitoh^{2*}, and Hitoshi Kurumizaka^{1*}

共同第一著者 * 責任著者

○著者の所属機関

1. 東京大学定量生命科学研究所
2. 公益財団法人がん研究会がん研究所
3. 国立大学法人熊本大学発生医学研究所
- 3+. 国立大学法人熊本大学発生医学研究所 (研究当時)
4. 早稲田大学大学院先進理工学研究科
5. 産総研・早大生体システムビッグデータ解析オープンイノベーションラボラトリ

4. 研究の詳細

背景と経緯

ゲノム DNA は細胞核の中で、クロマチンとよばれるコンパクトな形となって納められています。クロマチンの基本構造はヌクレオソームとよばれるもので、およそ 150 塩基対の DNA が2つのヒストン H2A-H2B と2つの H3-H4 からなるヒストン 8 量体に巻きついたものです。ヌクレオソームは非常に安定で、転写を含むゲノム DNA の機能を抑制するものです。

ノンコーディング RNA はタンパク質にならない RNA で、生体内で多種多様に存在し、ゲノム機能を制御します。

ESR1 はエストロゲン受容体 (ER) タンパク質をコードする遺伝子で、ER 陽性乳がんが、内分泌療法を模したホルモンを枯渇した状況 (long-term estrogen deprivation を略して LTED と呼ばれる) に適応する際にさかんに転写されます。その際にエレノアとよばれる一群のノンコーディング RNA が、たくさんつくられます。LTED 細胞核の中で、エレノアは自身が転写されるゲノム部位にたまり、その結果、*ESR1* 遺伝子の転写を活性化します。エレノア同様に、細胞核内に蓄積するようなノンコーディング RNA は多々あります。しかし、エレノアを含め核内のノンコーディング RNA がどのように転写を活性化するかについて、そのしくみは不明でした。

研究内容

本研究者らはまず、ゲノム中のクロマチンが緩んでいる箇所を検出する技術である、FAIRE-Seq (formaldehyde-assisted isolation of regulatory elements, coupled with massively parallel sequencing) の過去のデータを解析しました (図 1 上)。その結果、LTED 細胞では *ESR1* 遺伝子の上流域でヌクレオソームが著しく欠損していることを見いだしました。この付近では、エレノアの中でも最も多いエレノア 2 がさかんにつくられていました。

そこで精細な試験管内実験を行ったところ、エレノア 2 の RNA 断片が、ヌクレオソーム内の H2A-H2B を不安定化することによって、ヌクレオソームを不安定にすることを発見しました (図 1 下)。このヌクレオソーム不安定化活性は、他のノンコーディング RNA である MALAT1、DSCAM-AS1、XIST にも検出されましたが、一定の構造をとらない poly(U) RNA や DNA にはありませんでした。

さらに LTED 細胞内でエレノア 2 の量を減少させて、ヌクレオソームの欠損を検出する ATAC-Seq (Assay for Transposase-Accessible Chromatin using sequencing) という解析を行いました。その結果、エレノア 2 の転写部位ではピークが小さくなっており、これはヌクレオソームが安定にもどっていることを示すものでした (図 1 上)。

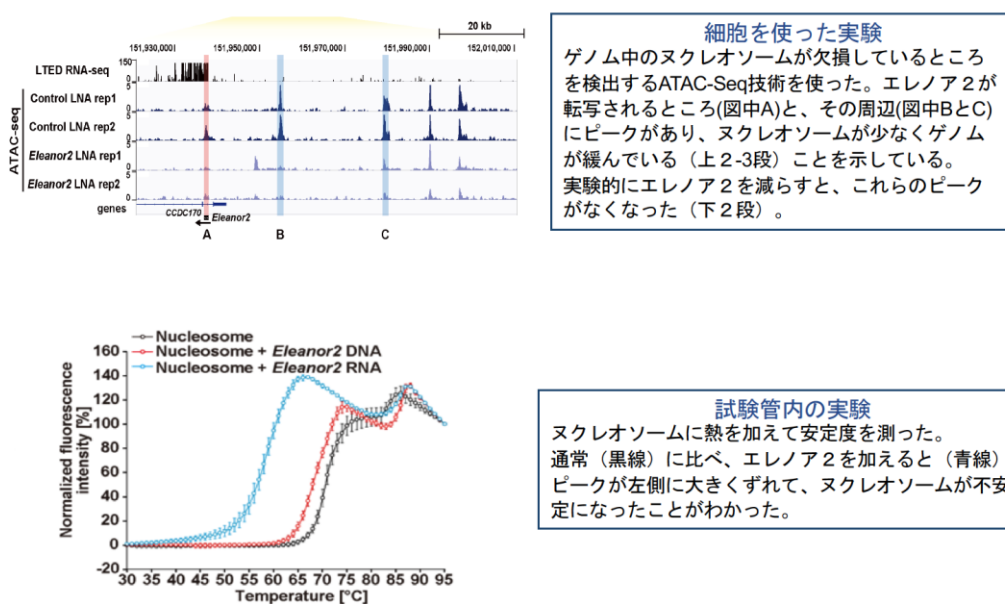


図 1. ヌクレオソームがノンコーディング RNA によりこわれやすくなることを示した実験

まとめ

本研究では、エレノア2ノンコーディング RNA が、試験管内と細胞内のどちらにおいても、ヌクレオソームを不安定にすることを明らかにしました。これは、エレノア2が再発乳がんで *ESR1* 遺伝子を使われやすくしているしくみと考えられます。なお、ヌクレオソームをこわす活性は他の様々な RNA にもあることもわかり、RNA が共通してもつ固有の性質といえそうです。

5. 本研究への支援

本研究は、下記機関より資金的支援等を受けて実施されました。

- 文部科学省科学研究費補助金・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ヤル」他、
- 日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究、挑戦的研究、若手研究
- JST (科学技術振興機構) CREST
- AMED (革新的先端研究開発支援事業) CREST
- JST (科学技術振興機構) ERATO
- 武田報彰医学研究助成
- 三菱財団自然科学研究助成

6. 用語解説

(注1) 再発乳がんモデル細胞

ヒト ER 陽性乳がん細胞株 MCF7 を、3ヶ月以上の長期にわたってエストロゲンを枯渇した状態で培養して、生き残る細胞。LTED (long-term estrogen deprivation) 細胞とよばれる。もとの MCF7 細胞とは異なり、エストロゲンがなくても増えることができる。

(注2) ノンコーディング RNA

タンパク質に翻訳されない種類の RNA (リボ核酸)。細胞質でリボソームによりタンパク質になるメッセンジャーRNA とは異なり、細胞や生命の制御因子と推定される。ヒトには10万種類ほどのノンコーディング RNA が存在すると見積もられており、多くが細胞核内に存在する。いくつかのノンコーディング RNA については、がんを含む疾患に関わることがわかってきている。

(注3) 転写

遺伝情報の本体である DNA (デオキシリボ核酸) の塩基配列が、RNA 合成酵素によってコピーされて、RNA が合成されること。一般的に遺伝子の機能は、DNA が転写されて RNA になり、それがタンパク質に翻訳されることによって発現する。

(注4) ヌクレオソーム

真核生物のゲノム DNA が細胞核内ではクロマチンの基本構造単位。4種類のヒストンタンパク質 (H2A、H2B、H3、H4) が2分子ずつから構成されるヒストン8量体の周囲に DNA 二重らせんが約1.5回ほど、巻きついたもの。

7. お問い合わせ先

<本研究に関すること>

公益財団法人がん研究会 がん研究所 がん生物部
斉藤 典子

〒135 - 8550 東京都江東区有明3-8-31

TEL : 03-3570-0471 e-mail: noriko.saito@jfcr.or.jp

東京大学定量生命科学研究所 クロマチン構造機能研究分野
大学院理学系研究科 生物科学専攻

胡桃坂 仁志

〒113-0032 東京都文京区弥生1-1-1

TEL : 03-5841-7826 e-mail: kurumizaka@iam.u-tokyo.ac.jp

<がん研究会に関すること>

公益財団法人がん研究会 広報課

TEL 03-3570-0775 e-mail: ganken-pr@jfcr.or.jp

<東京大学定量生命科学研究所に関すること>

東京大学定量生命科学研究所 総務チーム

TEL : 03-5841-7813 e-mail: soumu@iam.u-tokyo.ac.jp

<早稲田大学に関すること>

早稲田大学 広報室広報課

TEL: 03-3202-5454 e-mail: koho@list.waseda.jp

<熊本大学に関すること>

国立大学法人熊本大学 総務部総務課広報戦略室

TEL:096-342-3269 e-mail: sos-koho@jimu.kumamoto-u.ac.jp