

平成28年度 新学術領域研究（研究領域提案型）事後評価結果（所見）

領域番号	3305	領域略称名	非コード DNA
研究領域名	ゲノムを支える非コードDNA領域の機能		
研究期間	平成23年度～平成27年度		
領域代表者名 (所属等)	小林 武彦 (東京大学・分子細胞生物学研究所・教授)		
領域代表者 からの報告	<p><u>(1) 研究領域の目的及び意義</u></p> <p>遺伝子が正常に機能することは生命の維持にとって、もっとも重要なことです。その遺伝子の制御、維持は「遺伝子の乗り物」である染色体に委ねられています。染色体は特徴的な DNA 配列により構築されており、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ります。さらに染色体の大部分を占める“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）をコントロールする配列が多数あります。これら機能性配列はヒトのゲノムの場合、全体の 98%を占める遺伝子間やイントロンなどの非コード DNA 領域に主として存在します。</p> <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す。これらは上に述べたような染色体のさまざまな機能を制御する役割を担っていると考えられますが、従来の DNA 配列決定法では解析が困難なこともあり、研究が進んでいません。そこで本研究領域では、染色体本体部の非コード機能性配列を新造語である「インターメア」と名付け、研究者間の強力な連携体制と次世代シーケンサー等の最新技術を駆使して、時代に先駆けて“秘境”非コード DNA 領域の染色体制御機構の全貌解明に挑みました。</p>		
	<p><u>(2) 研究成果の概要</u></p> <p>多面的な解析の結果、多くのインターメアを見つけることができました。さらにすでに機能が解析されているテロメア、セントロメアと、今回新たに見つかったインターメアとのネットワーク（3メアネットワーク）が明らかになり、非コード領域を中心とした「染色体制御システム」の全体像を浮き彫りにすることができました。この新しい「ゲノム観」は、生命科学研究の礎となり、さらにはヒトを含んだ生物が今後どのように変化していくのかを考える新しい学問分野に発展すると期待されます。具体的な成果は次の3つにまとめられます。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 「遺伝子」研究からコピー数の変化やゲノムの改変の制御機構を中心とした染色体制御研究へ ゲノムを従来の遺伝子中心の捉え方から、全体的な制御を行う1つの構造体として捉えるパラダイムシフトを実行しました。例えばゲノムの大きな領域を占める反復配列の安定性に与える遺伝子を包括的に解析し、ゲノム維持の実態を突き止めました。またゲノムを大規模改変しその影響を調べ、遺伝子以外で形態や性質を規定する要素を同定しました。さらに同一種のゲノムを多数を決定しその配列比較によりインターメア候補を包括的に抽出しました。加えてゲノムの機能配列解析ツールも開発し公開しました。</li> <li>2. テロメア、セントロメアに次ぐ第3の機能領域の発見 テロメア、セントロメアに次ぐ重要な非コード機能配列（インターメア）を見つけ</li> </ol>		

	<p>ました。たとえば rDNA、サブテロメア、テロメア様配列、G4 構造 DNA は染色体に広く分布し、染色体の機能維持に関わります。特に興味深いインターメアは、187bp からなる OwlRep 反復配列です。この配列は、霊長類で唯一の夜行性であるヨザルの視細胞核内にレンズ様構造を形成し、暗闇での視覚感度を上げています。</p> <p>3. 3メアによる染色体統御の実体解明</p> <p>ヒストン修飾に関わる因子 (HDAC、HAT、ヒルトンシャペロンなど) が3メア間でのネットワーク形成に中心的な役割を果たし、染色体の全体的制御を担っていることが判明しました。</p>
<p>科学研究費補助金審査部会における所見</p>	<p>A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの成果があった)</p> <p>本研究領域は、染色体維持に中心的な機能を持つ非コード反復配列の機能解明を目指してインターメア概念を提唱し、セントロメア、テロメア、インターメアの3メア間のネットワークによる染色体制御の実態解明と、その破綻による疾患の関わりを解明を目指し、特に、従来明らかでなかった非コード DNA 領域の機能や重要性を、塩基配列のみならず構造、特定領域間の相互関係、病態との関わりまでをも研究対象として、多数の成果を得たことは高く評価できる。</p> <p>一方、中間評価において指摘された、インフォマティクス専門研究者の導入による学際性の向上に関しては、公募研究での拡充、解析ツールの開発などの取組が行われていたが、本研究領域での成果として説明が不十分であり、更なる工夫が望まれた。</p> <p>次世代シーケンサー等の機器の共同利用を目的としたテクノロジーハブは機能を発揮し、また、計画研究と公募研究の共同研究は活発に行われ、多数の研究成果を生み出した点は、本研究領域における連携による成果と評価できる。さらに、本研究領域に参画した若手研究者がキャリアアップを果たしており、若手研究者の育成に貢献していることも評価できる。</p> <p>今後、本研究領域の成果を踏まえ、セントロメア、テロメア、インターメアの3メア間のネットワークの実態の更なる実証に向けた研究や、インターメア概念の導入による新たな視点からの染色体維持の機構解明の進展により、本研究領域のより一層の発展が図られることが期待される。</p>