

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K07213

研究課題名(和文) 染色体バンド境界に着目した神経可塑性の遺伝学的分子基盤の解明

研究課題名(英文) Epigenetic basis of neuronal plasticity: association with R/G-band boundaries on human chromosomes

研究代表者

渡邊 良久 (Watanabe, Yoshihisa)

静岡県立大学・薬学部・客員共同研究員

研究者番号：00362187

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究における染色体構造とゲノム配列の統合を目指した研究から、ヒト染色体の構造的クロマチン境界と考えられる染色体バンド境界領域には、神経シナプス関連遺伝子群や脳神経疾患遺伝子群が集中して局在するという興味深い結果を得た。また、高等動物の染色体のバンド境界領域の特殊な構造と機能は、神経シナプス機能と密接に関連した神経可塑性の遺伝学的な分子基盤と密接に関連していることを検証した。さらに、バンド境界領域は、脳神経疾患遺伝子群でしばしば検出されるトリプレットリピート伸長などのゲノム不安定性部位に対応し、ハイリスク・ハイリターンともいべき特徴を備えている重要な染色体機能領域であることを実証できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題と関連したヒト染色体バンド境界に関する分子レベルでの医学的な解析は、我々のグループがはじめてである。本研究により、染色体バンド境界領域は、神経可塑性や記憶ダイナミズムの分子基盤とも密接に関連していることを検証できた。本研究課題の成果による染色体バンド境界の持つ特殊事情の解明により、脳神経疾患の病因の分子機構を知る手がかりを与えるだけでなく、あらたな脳神経疾患と関連した病因遺伝子を能率的に探索する方法としても発展すると予想している。

研究成果の概要(英文)： Epigenetic mechanisms have been suggested to have roles in neuroplasticity, in particular with regard to learning and memory formation, and in a range of neural diseases. In addition to epigenetic marks, the human genome also contains large-scale compartmentalized structures that might also influence neuroplasticity and neural disease. These structures result from variations in the amounts of GC% and in the timing of DNA replication and give rise to longitudinal differentiation (light and dark bands) along chromosomes after the appropriate staining.

We propose that the R/G-band boundaries on human chromosomes can be altered by epigenetic mechanisms, and that these changes may affect neuroplasticity, which is important to memory and learning, and may also have a role in the development of neural diseases associated with genomic instability.

研究分野：ゲノム機能

キーワード：染色体バンド構造 ヒトゲノム

1. 研究開始当初の背景

我々の研究グループは、以前に、ヒト染色体全域を対象に、詳細な DNA 複製タイミングをゲノム配列レベルで測定した。その結果、各染色体において、S 期前半と後半の複製領域が R と G バンド領域に対応することが判明し、複製タイミングが S 期前半から後半に明瞭に転換している領域を塩基配列レベルで特定できた。GC 含量の区分境界と複製タイミングの転換領域とが密接に関係することも明らかになり、これらの転換部位をバンド境界の構造上ならびに機能上の要件を満たす部位として塩基配列レベルで特定した。

我々の研究グループによる複製タイミングを指標した染色体バンド境界を軸とするヒト染色体バンド構造についての一連の医学的な研究成果は、以前に Nature Reviews Genetics 誌 (Göndör and Ohlsson 2009) のエピジェネティクス関連の総説の中で、我々の発表した学術論文 3 報 (Watanabe et al. 2002, 2004, 2007) が引用され、その内容が詳細に紹介された。また、我々の研究グループは染色体バンド境界に関する医学的な意義などに関する総説を世界で初めて発表した (Watanabe and Maekawa 2013)。

2. 研究の目的

本研究においては、これまでの我々のグループによる研究成果をもとに、ヒトをはじめとする高等動物の染色体のバンド境界領域は、神経シナプス機能と密接に関連した神経可塑性の分子基盤に対応するとともに、脳神経疾患の発症メカニズムと密接に関連した特殊な生物学的機能を併せもつハイリスク・ハイリターンともいえるべき特徴を備えている重要な染色体機能領域であることを検証する。また、高等動物の染色体のバンド境界領域の特殊な構造環境は、神経可塑性や記憶ダイナミズムなどの遺伝学的な分子基盤と密接に関連していることを実証する。さらに、本研究による染色体のバンド境界領域に関する研究成果をもとに、あらたな脳神経疾患と関連した病因遺伝子を能率的に探索する方法や臨床現場で有効活用できるツールの開発などについても検討する。

3. 研究の方法

(1) DNA 複製タイミングと GC 含量分布を指標にしたヒト染色体のバンド境界領域のゲノム網羅的な特定ならびに“染色体バンド境界地図”の作成

これまで我々のグループが開発したエピゲノム解析法にもとづいて、ヒト由来の神経由来細胞を含む各種細胞系列群について、ゲノム全域を対象にした複製タイミングの解析を行う。また、GC 含量の区分境界 (Isochore border) と複製タイミングの転換を基準にして、各種細胞系ごとに染色体バンド境界を網羅的に塩基配列レベルで特定する。その結果をもとに、各細胞ごとに“染色体バンド境界地図”を作成する。

(2) 極端に長いシナプス関連遺伝子群や脳神経疾患遺伝子群の“染色体バンド境界地図”へのマッピング

極端に長いシナプス関連遺伝子群や脳神経疾患遺伝子群について、(1) で作成した“染色体バンド境界地図”にゲノム網羅的にマッピングし、これらの遺伝子群がバンド境界領域に集中して局在していることを実証する。また、特定したバンド境界領域に共通する塩基

配列を抽出し、境界を特徴づけるシグナル群が存在するかを明らかにする。

(3) 極端に長いシナプス関連遺伝子群や脳神経疾患遺伝子群に着目した細胞系列間での“染色体バンド境界地図”の比較解析

(1)で解析した神経由来の各細胞系列間で、神経シナプス機能と関連した遺伝子群の局在するバンド境界の位置の変移を比較解析する。その結果、異なる細胞系列間で、バンド境界のエピジェネティックな位置の変移を起こすことを実証し、神経シナプス機能の可塑性や脳神経疾患の分子基盤の可能性を検討する。最終的に、高等動物のバンド境界領域を軸とした染色体バンドの構造環境は、脳神経機能の分子基盤、神経シナプス機能やその可塑性のメカニズムなどの遺伝学的な分子基盤と密接に関連していることを実証する。

(4) 染色体バンド境界領域におけるゲノム不安定部位とトリプレットリピート病との関連解析

特定した脳神経疾患遺伝子群の局在する複製タイミングがS期前半から後半に転換する染色体バンド境界領域を対象に、PCR法を用いた詳細な複製タイミングの解析を行う。

また、CGH法によるゲノムDNAの過剰、欠失、増幅などのコピー数異常の解析データとの詳細な相関解析を行う。以上の結果から、染色体バンド境界領域におけるゲノム不安定性に関する仮説を実証する。最終的に、脳神経疾患遺伝子群におけるトリプレットリピート伸長のゲノム不安定部位と染色体バンド境界領域との関連を実証する。

4. 研究成果

本研究における染色体構造とゲノム配列の統合を目指した研究から、ヒト染色体の構造的クロマチン境界と考えられる染色体バンド境界領域には、神経シナプス機能と関連した遺伝子群や脳神経疾患遺伝子群が集中して局在するという興味深い結果を得た。また、高等動物の染色体のバンド境界領域の特殊な構造と機能は、神経シナプス機能と密接に関連した神経可塑性の遺伝学的な分子基盤と密接に関連していることを検証した。さらに、バンド境界領域は、脳神経疾患遺伝子群でしばしば検出されるトリプレットリピート伸長などのゲノム不安定性部位に対応し、ハイリスク・ハイリターンともいえるべき特徴を備えている重要な染色体機能領域であることを実証できた。

本研究課題と関連したヒト染色体バンド境界に関する分子レベルでの医学的な解析は、我々のグループがはじめてである。ヒトをはじめとする様々な生物種の全塩基配列が解読されたことにより、染色体バンド境界領域を塩基配列レベルでゲノム網羅的に特定することが可能となり、染色体バンド境界領域は記憶ダイナミズムの分子基盤であることが実証された。本研究課題の成果による染色体バンド境界の持つ特殊事情の解明により、脳神経疾患の病因の分子機構を知る手がかりを与えるだけでなく、あらたな脳神経疾患と関連した病因遺伝子を能率的に探索する方法としても発展すると予想している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Watanabe, Y. and Maekawa, M.	4. 巻 7
2. 論文標題 Epigenetic basis of neuronal plasticity: association with R/G-band boundaries on human chromosomes	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Neuroepigenetics	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi.org/10.1016/j.nepig.2016.08.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhan, F., Watanabe, Y., Shimoda, A., Hamada, E., Kobayashi, Y, Maekawa, M.	4. 巻 460
2. 論文標題 Evaluation of serum bone alkaline phosphatase activity in patients with liver disease: comparison between electrophoresis and chemiluminescent enzyme immunoassay	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Clinica Chemica Acta	6. 最初と最後の頁 40-45
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi.org/10.1016/j.cca.2016.06.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Yoshihisa Watanabe, Masato Maekawa	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 1073
3. 書名 Epigenetics in Human Disease (Second Edition): Chapter 2	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----