

研究種目：基盤研究 (A)

研究期間：2007～2010

課題番号：19207002

研究課題名 (和文) 植物ゲノムにおける反復配列動態のエピジェネティックな制御

研究課題名 (英文) Epigenetic control of repetitive sequences in the plant genome.

研究代表者

角谷 徹仁 (KAKUTANI TETSUJI)

国立遺伝学研究所 総合遺伝研究系・教授

研究者番号： 20332174

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：遺伝・ゲノム動態

キーワード：トランスポゾン、DNA メチル化、インプリンティング、クロマチン、ヒストン

#### 1. 研究計画の概要

反復配列は脊椎動物や高等植物のゲノムの大部分をしめる。ゲノム構造の安定性に対する潜在的脅威であるだけでなく、エピジェネティックな遺伝子制御を介して、多くの高次生命現象に関与する。エピジェネティクス研究分野の進展にともない、反復配列制御機構の生物学的重要性が近年再認識されている。私達はこれまで、シロイヌナズナの DNA 低メチル化変異で誘発される発生異常を連鎖解析することで、DNA メチル化が反復配列抑制によってゲノム構造を安定するとともに、トランスポゾン由来のプロモーターを活用することにより、組織特異的遺伝子発現やインプリントされた遺伝子発現を保証していることを明らかにしてきた。これらの蓄積をふまえて、本研究では、(1)「遺伝子とトランスポゾンを区別する機構の遺伝解析」と(2)「インプリント遺伝子の進化の解明」を計画した。

#### 2. 研究の進捗状況

当初計画した上記の課題(1)と(2)の両者で当初の想定を大きく超える進展があった。(1)では、遺伝子のメチル化を負に制御する *jmjC* ドメイン因子 *IBM1* を遺伝学的アプローチで同定した (Saze et al 2008 *Science*)。さらに、*ibm1* 突然変異体を用いたゲノムワイドの DNA メチル化プロファイリングを行ない、この因子が、転写される遺伝子の DNA メチル化を防ぐことでトランスポゾンと遺伝子のメチル化の区別に貢献していることを示した (Miura et al 2009 *EMBO J*)。さらにこの新奇経路に関与する複数の新たな突然変異体を得ている (論文未発表)。(2)に関して

は、インプリント遺伝子 *FWA* の進化にレトロトランスポゾン配列が重要であることを示した (Fujimoto et al 2008 *PLoS Genet*)。また、遺伝解析とゲノミクスを組み合わせることで、転移能を持つシロイヌナズナの内在レトロトランスポゾンをはじめ同定した。多様な内在トランスポゾンが同定でき、その中には、遺伝子の少ない動原体領域に特異的に挿入すると予想されるものも含まれた (Tsukahara et al 2009 *Nature*)。

#### 3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由) 上記のように、当初の計画はほぼ達成している。また、予想していなかった新たな知見や、新たな研究素材を得ている。特に、遺伝学とゲノミクスを組み合わせることで、効率的に研究を推進できている。

#### 4. 今後の研究の推進方策

DNA メチル化やヒストン H3 のリジン 9 のメチル化のようなヘテロクロマチンの目印を遺伝子から特異的に排除することで遺伝子とトランスポゾンの違いを生じさせる新たな経路を見いだしている (Saze et al 2008 *Science*)。また、これに関与する新たな突然変異体 (論文未発表) を複数得ている。これらの遺伝解析をさらに進める。また、ゲノワイドの DNA メチル化解析やヒストン修飾解析を行う。遺伝学とゲノミクスを組み合わせることで、効率的に研究を進められると考える。

また、動原体付近の遺伝子の少ない領域に選択的に転移することが予想される可動性のレトロトランスポゾンを新たに同定している (Tsukahara et al 2009 *Nature*)。多くの

生物のゲノムで、動原体付近には反復配列が多いが、その進化機構はあまり研究されていない。私達は今回新たに同定したレトロトランスポゾン素材に、この機構にアプローチしたい。

#### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件、すべて査読有)

- ① Tsukahara S, Kobayashi A, Kawabe A, Mathieu O, Miura A, and Kakutani T (2009) Bursts of retrotransposition reproduced in Arabidopsis. *Nature* 461, 423-426
- ② Miura A, Nakamura M, Inagaki S, Kobayashi A, Saze H, and Kakutani T (2009) An Arabidopsis jmjC domain protein protects transcribed genes from DNA methylation at CHG sites. *EMBO J.* 28, 1078-1086
- ③ Schoft V, Chumak N, Mosiolek M, Slusarz L, Komnenovic V, Brownfield L, Twell D, Kakutani T and Tamaru H (2009) Induction of RNA-directed DNA methylation upon decondensation of constitutive heterochromatin. *EMBO Rep.* 10, 1015-1021
- ④ Saze H, Shiraiishi A, Miura A, and Kakutani T (2008) Control of Genic DNA methylation by a jmjC domain-containing protein in Arabidopsis thaliana. *Science* 319, 462-465
- ⑤ Fujimoto R, Kinoshita Y, Kawabe A, Kinoshita T, Takashima K, Nordborg M, Nasrallah M, Shimizu K, Kudoh H, Kakutani T (2008) Evolution and control of imprinted FWA genes in the genus Arabidopsis. *PLoS Genet.* 4, e1000048
- ⑥ Saze H, and Kakutani T (2007) Heritable epigenetic mutation of a transposon-flanked gene due to lack of the chromatin-remodeling factor DDM1. *EMBO J.* 26, 3641-3652

[学会発表] (計28件)

- ① Kakutani T (2009) Genetics of DNA methylation in genes and transposons in Arabidopsis. Gordon Research Conference; Epigenetics (Holderness, NH, 招待講演)
- ② Kakutani T (2009) Genetics of DNA methylation in Arabidopsis thaliana. The 24<sup>th</sup> Naito Conference on Nuclear Dynamics and RNA. (札幌、招待講演)
- ③ Kakutani T (2009) Genetics of DNA methylation in genes and transposons in Arabidopsis thaliana. EMBL conference on Chromatin and Epigenetics. (Heidelberg, Germany, 招待講演)
- ④ Kakutani T (2008) Epigenetic inheritance of developmental variation, transposon activity,

and DNA methylation in Arabidopsis thaliana. The 6<sup>th</sup> NIBB-EMBL Conference; Epigenetics. (Heidelberg, Germany, 招待講演)

- ⑤ Kakutani T (2008) Genetics of DNA methylation in the BONSAI locus. The 55<sup>th</sup> NIBB Conference; Frontier of Plant Science in the 21<sup>st</sup> Century. (岡崎、招待講演)
- ⑥ Saze H and Kakutani T (2007) Genetic dissection of DNA methylation at the BONSAI locus. Gordon Research Conference; Epigenetics (Holderness, NH,)
- ⑦ 角谷徹仁 (2007) シロイヌナズナにおけるエピジェネティックな遺伝 日本エピジェネティクス研究会第1回年会
- ⑧ Kakutani T (2007) Epigenetic inheritance of developmental variation, transposon activity, and DNA methylation in Arabidopsis thaliana. 日本分子生物学第7回春期シンポジウム (淡路島、招待講演)

(他)

[図書] (計5件)

- ① 角谷徹仁、河邊昭 (2009) 「シロイヌナズナにおける DNA メチル化とトランスポゾン制御—半数体世代での制御とゲノム機能進化」実験医学 27, 3075-3079 (総説)
- ② Saze H, Sasaki T, and Kakutani T (2008) Negative regulation of DNA methylation in plants. *Epigenetics* 3, 122-124. (総説)
- ③ 佐々木卓、佐瀬英俊、角谷徹仁 (2008) 「シロイヌナズナを用いた DNA メチル化制御機構の研究」蛋白質核酸酵素 53, 809-814. (総説)
- ④ 中村みゆき、佐瀬英俊、角谷徹仁 (2008) 「DNA メチル化とエピジェネティックな発生異常」細胞工学別冊 細胞工学シリーズ 24 植物のエピジェネティクス 57-63. (総説)
- ⑤ 角谷徹仁 (2007) 「DNA メチル化とエピジェネティックな多様性とトランスポゾン」実験医学 24, 1220-1224. (総説)

[その他]

ホームページ

<http://www.nig.ac.jp/labs/AgrGen/home-j.html>