

【基盤研究(S)】

生物系(生物学)



研究課題名 抑制と抗抑制によるエピゲノム動態制御機構の解明

情報・システム研究機構・国立遺伝学研究所・教授

かくたに てつじ
角谷 徹仁

研究課題番号: 26221105 研究者番号: 20332174

研究分野: 遺伝・染色体動態

キーワード: エピジェネティクス、DNAメチル化、シロイヌナズナ、クロマチン

【研究の背景・目的】

エピゲノム動態を理解するには抑制と抗抑制の両面を知る必要がある。しかしながら後者(抗抑制)の理解は遅れている。私達は、DNAメチル化に影響するシロイヌナズナ変異体を用いた遺伝学とゲノミクスによるアプローチで、ゲノム動態や個体発生に影響する新奇のエピゲノム抗抑制機構を見いだしている。本課題では、これを生かし、抑制/抗抑制によるエピゲノム形成と個体発生制御機構、および新奇DNA脱メチル化因子の分子機構という新たな問題を解明する。独自の研究素材とアプローチを生かしながら、エピゲノム制御という普遍的な生命現象の理解に貢献できると信じる。

【研究の方法】

課題1「ヘテロクロマチン制御様式と発生への影響の理解」

ヒストン脱メチル化酵素 IBM1 遺伝子の変異体では、遺伝子にヘテロクロマチンの目印が蓄積する。これにともない、多くの発生異常が誘発される(Saze et al 2008 Science; Miura 2009 EMBO J; Inagaki et al 2010 EMBO J)。興味深いことにヘテロクロマチンの蓄積は世代を超えて漸進的に進み、これにともない発生異常も強くなる。発生を指標に抑圧変異を選抜したところ、DNAメチル化酵素やヒストンメチル化酵素遺伝子の変異体とともに、ヘテロクロマチンを維持したまま発生異常を抑圧するものが見いだされた。これらの素材を用いた遺伝解析およびゲノム解析によって、ヘテロクロマチン蓄積の機構とそれが発生に影響する経路を理解する。

課題2「新奇DNA脱メチル化の分子機構理解」

DNA脱メチル化効果を持つタンパク質 VANC は、末端の逆位反復配列の崩れた DNA 型トランスポゾンの解析を進める中で見いだした新奇因子である(Fu et al 2013 EMBO J)。VANC を発現させると、一群のトランスポゾンで全長にわたる脱メチル化が誘発される(図)。

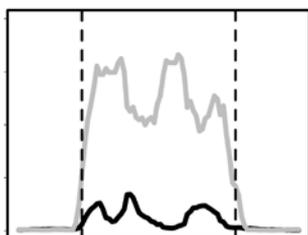


図 VANC発現個体におけるトランスポゾン全長の脱メチル化(黒色)。灰色はメチル化された対照系統

VANCによる低メチル化の誘導は、配列特異性が高いにもかかわらず、数Kbにわたる領域の全長でおこる点が興味深い(図)。この機構を知るため、染色体におけるVANCの分布を知る。また、VANCと結合するタンパク質を回収、同定する。また、エピジェネティックな過程に影響するシロイヌナズナ変異体下におけるVANCの効果を調べるとともに、その活性に影響する新たな変異体を選抜する。

【期待される成果と意義】

(課題1) 発生に伴うヘテロクロマチン変化の制御機構を理解する。また、ヘテロクロマチン蓄積から発生異常にいたる経路に関与する因子を解析し、その経路を理解する。

(課題2) 新奇DNA脱メチル化の機構を理解する。また、これに関与する宿主因子を同定する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Fu Y, Kawabe A, Etcheverry M, Ito T, Toyoda A, Fujiyama A, Colot V, Tarutani Y, Kakutani T (2013) Mobilization of a plant transposon by expression of the transposon-encoded anti-silencing factor. *EMBO J*. 32, 2407-2417
- Inagaki S, Miura-Kamio A, Nakamura Y, Lu F, Cui X, Cao X, Kimura H, Saze H, Kakutani T. (2010) Autocatalytic differentiation of epigenetic modifications within the Arabidopsis genome. *EMBO J* 29, 3496-3506.
- Tsukahara S, Kobayashi A, Kawabe A, Mathieu O, Miura A, and Kakutani T (2009) Bursts of retrotransposition reproduced in Arabidopsis. *Nature* 303, 423-426.
- Saze H, Shiraishi 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

【研究期間と研究経費】

平成26年度-30年度
147,600千円

【ホームページ等】

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