

植物に特有な RNA ポリメラーゼ V による ゲノム安定性につながるノンコーディング RNA の転写を同定

1. 発表者：

都筑 正行 (東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 助教
研究当時：ミシガン大学 博士研究員・日本学術振興会海外特別研究員・
東洋紡バイオテクノロジー財団フェロー)

Shriya Sethuraman (ミシガン大学 博士課程 7 年)
Adriana N. Coke (ミシガン大学 学部生 4 年)
M. Hafiz Rothi (ミシガン大学 博士課程 7 年)
Alan P. Boyle (ミシガン大学 准教授)
Andrzej T. Wierzbicki (ミシガン大学 准教授)

2. 発表のポイント：

- ◆植物に特有な RNA ポリメラーゼ (注 1) V (Pol V) が、これまでに知られていなかったゲノム全体をカバーするような転写をしていることを初めて検出しました。
- ◆これまでゲノム上の抑制的な領域でのみ転写を行うとされた Pol V が、抑制的でないそれ以外の領域でも広く転写を行なっていることを明らかにし、ゲノム安定性を維持する新たな仕組みを示唆する結果を得ました。
- ◆遺伝子サイレンシング (注 2) は広く植物の遺伝子発現調節にはたらくほか、導入遺伝子の発現に重要な影響を与えるため、農作物の育種やエンジニアリングに有用な知見になると考えられます。

3. 発表概要：

生命情報を持つ設計図のような存在であるゲノム DNA には、積極的に情報を読み取られる領域と読み取られにくい抑制的な領域に分けられる制御を受けています。植物は情報の読み取りを担う 5 つの RNA ポリメラーゼが読み取る領域を使い分けることで、ゲノム状態を制御していることがわかっています。しかしながら、どのように RNA ポリメラーゼたちがゲノムの中で領域を決定しているのかが謎でした。

今回東京大学大学院総合文化研究科の都筑正行助教(研究当時ミシガン大学博士研究員)ら、ミシガン大学の Andrzej Wierzbicki 博士の研究室のメンバーは、モデル植物シロイヌナズナを用いて、抑制的な領域を転写することがわかっていた Pol V の転写物 RNA を網羅的に同定することに成功しました。その結果、これまで知られていた領域以外にも、予想に反して活性的な領域からもノンコーディング RNA が産生されていることを明らかにしました。これにより植物の遺伝子サイレンシング機構に関する新たなモデルを提示することができ、農作物のエンジニアリングなど応用面での価値も期待されます。

4. 発表内容：

〈研究の背景〉

DNA の塩基配列は、私たち生物が生きる上での設計図ともいえる存在であり、設計図から情報をどのように読み出すかによって、どのような形が形成されるか、どのように環境変化に対応するかなどが決まります。真核生物では、設計図である DNA には遺伝子領域と呼ばれる枠が存在しており、遺伝子領域では RNA ポリメラーゼ II (Pol II) の転写によりメッセンジャー RNA (注 3) が産生されます。メッセンジャー RNA は核外に運ばれた後、DNA から受け継いだ塩基配列情報をリボソームによって読み取られ、アミノ酸が連なった物質であるタンパク

質を作り出します。このように DNA から RNA、タンパク質への一連の情報の流れはセントラルドグマと呼ばれ、生物が普遍的に持つ共通の原理として認識されています。

では DNA が遺伝子領域（コーディング領域）で密に敷き詰まった状態なのかというとそうではなく、遺伝子領域と遺伝子領域の間には、遺伝子情報を持たないノンコーディング領域（遺伝子間領域）が存在しています。遺伝子間領域は遺伝子領域の Pol II による読み取りの量を調節するはたらきを持っているほかに、トランスポゾン（注4）と呼ばれる自分勝手に増幅し DNA 上を転移してしまうような不安定さをもたらす領域も存在しています。このような領域は、抑制的な状態（サイレンシング状態）にすることで、DNA の安定性が維持される必要があります。

DNA 全体のセットをゲノムと呼びますが、植物にはこのゲノムのサイレンシング状態を維持するために、DNA のメチル化という化学修飾を付与する機構が存在しています。ノンコーディング領域において DNA がメチル化を受けると抑制的な状態になります。このメチル化機構にはたらくのが、植物に特異的な RNA ポリメラーゼである RNA ポリメラーゼ IV (Pol IV) と、今回の研究対象である V (Pol V) です。植物は不思議なことに、コーディング領域を転写する Pol II と同じ祖先を持つ Pol IV と Pol V を使って、ノンコーディング領域を転写しノンコーディング RNA（注5）を産生することで領域を不活化するという仕組みを持っており、これによりゲノムの安定性が維持されます。

〈研究内容〉

では DNA メチル化機構はどのようにゲノムの中でメチル化する領域を決定しているのか、これが大きな謎でした。そこで東京大学大学院総合文化研究科の都筑正行助教（研究当時ミシガン大学博士研究員）ら、ミシガン大学の Andrzej Wierzbicki 博士の研究室のメンバーは、モデル植物シロイヌナズナを用いて Pol V の転写した RNA を網羅的に同定する方法を改良し、非常に高感度に Pol V の転写領域を検出することに成功しました。その結果、大部分の転写物 RNA はこれまで知られていたサイレンシング領域から産生されていましたが、予想に反してコーディング領域を含むゲノム領域のおよそ 20%の領域からも微量ながらノンコーディング RNA が産生されていることを明らかにしました。

サイレンシング領域以外にも広範囲に渡って Pol V が転写を行っていることにどのような意味があるのでしょうか。本研究では示唆的な結果までしか得られていませんが、トランスポゾンの再活性化などゲノムにとって危険な状態が起きた場合に、速やかにサイレンシング状態にする DNA メチル化機構がはたらくことができるように、Pol V は常にさまざまな領域に存在していることが想定されます。これまで新規に DNA メチル化を付与するモデルは考えられていましたが、どのような順番で行われるのかは不明でした。本研究から、以下のモデルが作られました。①Pol V は常にどのゲノム領域でも転写する能力を持っている。②Pol II が普段とは異なる不十分な転写を行うと小分子 RNA が産生される。③産生された小分子 RNA は他のエフェクタータンパク質や DNA メチル化転移酵素を Pol V に呼び寄せ、DNA のメチル化が起こる。本研究により、新規 DNA メチル化機構および植物のゲノム安定化メカニズムに関する新たなモデルが持ち込まれ、さらなる研究によってより明らかにされていくことが期待されます。

〈社会的意義〉

遺伝子サイレンシングという現象は、一般的に外来の遺伝子を抑制するはたらきを持つことがわかっています。トランスポゾンやウイルスなどはその大きな例であることに加えて、遺伝子組み換えの際に導入される遺伝子にも遺伝子サイレンシングが起きることが知られています。

植物が持つ遺伝子サイレンシング機構は、農作物のエンジニアリングなどの際に邪魔になることが多く、その仕組みを理解することは応用面でも大きな意義を持つと考えられます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)* (オンライン掲載：11月16日 (米国東部時間))

論文タイトル：“Broad non-coding transcription suggests genome surveillance by RNA polymerase V”

著者：Masayuki Tsuzuki, Shriya Sethuraman, Adriana N. Coke, M. Hafiz Rothi, Alan P. Boyle, Andrzej T. Wierzbicki*

DOI 番号：10.1073/pnas.2014419117

アブストラクト URL：<https://www.pnas.org/content/early/2020/11/11/2014419117>

6. 問い合わせ先：

東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻
助教 都筑 正行 (つづき まさゆき)

7. 用語解説：

注1 RNA ポリメラーゼ

生命情報が書かれた設計図である DNA を鋳型として塩基配列を読み取り、RNA を合成する (転写する) 酵素。真核生物はそれぞれ役割の異なる Pol I、Pol II、Pol III の 3 種類を共通して持つが、植物は加えて Pol IV および Pol V の 2 種類の植物固有の RNA ポリメラーゼを持つことがわかっている。RNA ポリメラーゼによって合成された RNA は転写物と呼ばれる。

注2 遺伝子サイレンシング

後天的に遺伝子の発現を抑制するような仕組みのことであり、大まかには DNA のメチル化やヒストンの化学修飾などによって転写を抑制する転写サイレンシングと、RNA の分解や翻訳を抑制することなどによる転写後サイレンシングに分けられる。

注3 メッセンジャーRNA

遺伝子をコードする遺伝子領域から RNA ポリメラーゼのはたらきによって産生される RNA。遺伝情報が書かれた DNA と、アミノ酸が連なったタンパク質との間をつなぐ伝令 (メッセンジャー) の役割を果たすため、こう呼ばれる。

注4 トランスポゾン

転移因子と呼ばれ、自身でゲノム DNA 上を動くことのできる DNA 領域のこと。トランスポゾンの転移はゲノム配列の変化を引き起こし遺伝子に変異・破壊されることがあるため、ゲノム不安定化のリスク因子となると同時に、ゲノム配列の変化を誘導することから進化を促進してきたとも考えられている。

注5 ノンコーディング RNA

注3のメッセンジャーRNAに対して、遺伝子情報をコードしていないRNAの総称である。以前はジャンク (ゴミ) のようなものと考えられていたが、近年では遺伝子発現制御などのさまざまな現象に関わる非常に重要な分子であることがわかってきている。