

染色体末端近傍領域サブテロメアは ゲノム進化のホットスポットであることを解明

1. 発表者：

大泉 祐介（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 大学院研究生
／大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻 博士課程1年生）
加治 拓人（大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻 修士課程2年生（研究当時））
田代 三喜（大阪大学蛋白質研究所 特任研究員（研究当時））
竹下由美子（大阪大学蛋白質研究所 技術補佐員（研究当時））
伊達 祐子（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 学術支援職員）
加納 純子（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 教授／同大学院理学系研究科生物
科学専攻 教授（併任）／元 大阪大学蛋白質研究所 准教授）

2. 発表のポイント：

- ◆分裂酵母の染色体末端近傍領域サブテロメアの全 DNA 配列の決定に成功しました。
- ◆分裂酵母の異なる細胞株間でサブテロメア DNA の配列を比較した結果、サブテロメア DNA は非常に変化に富んでおり、ゲノム進化のホットスポットであることがわかりました。
- ◆本研究の成果により、サブテロメアの変化に起因する生物の進化、多様性、ヒトの疾患発症のメカニズムが今後明らかにされていくことが期待されます。

3. 発表概要：

ほとんどの生物のゲノム DNA 配列（注1）は、まだすべてが明らかになっておらず、多くの分野の研究に不都合が生じています。東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻大学院研究生／大阪大学大学院理学研究科生物科学専攻博士課程大学院生の大泉祐介、東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻／同大学院理学系研究科生物科学専攻の加納純子教授らは、分裂酵母の染色体（注2）の末端近傍領域であるサブテロメア（注3）の全 DNA 配列を決定することに成功しました。分裂酵母の異なる細胞株間でサブテロメア DNA の配列を比較した結果、サブテロメア DNA は非常に変化に富んでおり、ゲノム進化のホットスポットであることがわかりました。本研究の成果により、サブテロメアの変化に起因する生物の進化、多様性、ヒトの疾患発症のメカニズムなどが今後明らかにされていくことが期待されます。

4. 発表内容：

<研究の背景>

ゲノム DNA 配列の情報は、生物学研究において非常に重要です。これまでの約 20 年間でさまざまなモデル生物のほとんどのゲノム配列が明らかにされました。しかし、比較的長い反復・重複配列については、DNA 配列を正確に決定すること自体が難しく、さらに染色体のどの位置に存在するのを見極めるのも非常に困難です。現在のところ、最新の次世代シーケンサー（注4）を使用しても、すべてのゲノム配列を“正確に”決定するのは不可能です。そのため、多くの研究者が研究対象としているヒトや酵母などの生物種でさえ、完全にゲノム配列が決定されないままになっています。

ゲノム DNA 配列情報が不完全であると、さまざまな研究に影響を及ぼします。たとえば、未知な遺伝子が存在している可能性があり、その存在の有無で実験データの解釈が変わってくるかもしれません。また、反復・重複配列をターゲットとした実験では、その代表的な配列を使って解析せざるをえませんが、そこから得られたデータはあくまでも同じ配列を含む複数の部位での平均値であり、個々の部位（配列）でのデータではありません。

DNA 配列がまだ完全に決定されていない染色体領域の代表例として、染色体末端が挙げられます。ヒトを含む真核生物（注5）の細胞では、直鎖状の DNA にさまざまなタンパク質が結合して線状の染色体を形成しています。線状染色体の両端には、テロメア（注6）と呼ばれる特殊な領域があり、そこには各生物種特異的な繰り返し DNA 配列が存在しています。そのテロメアに隣接して、サブテロメアと呼ばれる領域があります。サブテロメアの DNA はテロメアの繰り返し配列とは異なり、各生物種のサブテロメア間で共通のさまざまなセグメント配列がモザイク状に配置されています。このような特徴から、サブテロメアの DNA 配列を完全に決定することは非常に困難です。

<研究内容>

そこで発表者らのグループは、生物学的研究のモデル生物として非常に有名な分裂酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) を用いて、サブテロメア DNA 配列を完全に決定することにしました。分裂酵母は単細胞の真核生物であり、真核生物の中では例外的に染色体の数が少なく、たったの3本です（ヒトは23組46本）。さらに、分裂酵母はサブテロメア領域には通常の培養条件での増殖に必須となる遺伝子が存在していないため、サブテロメア配列を染色体から完全に除いた細胞を作製することも可能です。これらのことから、分裂酵母はサブテロメア DNA 配列の決定に非常に有利な生物と言えます。

まず、重複するサブテロメア配列の染色体上の位置を明らかにするため、一つのサブテロメアのみを残し、他のサブテロメアを完全に削除した細胞株を作製しました。それらの細胞株からゲノム DNA を精製し、PCR（注7）によってサブテロメアの部分断片を増幅しました。その断片には反復・重複配列が含まれていると推測されたため、その DNA 断片を少しずつ削った後（deletion 法）、DNA 配列を決定しました。このようにして、分裂酵母の標準野生株のすべてのサブテロメア DNA 配列を決定することに成功しました。さらに、分裂酵母の他の野生株（生物種としては同じであるが、単離された場所が異なる細胞株）のサブテロメア配列について、過去の論文で報告された配列データを用いてサブテロメア DNA 配列の抽出を行いました。

次に、このようにして得られたサブテロメア DNA 配列を詳しく解析したところ、サブテロメアにはさまざまな共通セグメントが各サブテロメアでモザイク状に混在していることがわかりました。また、そのパターンや DNA 配列は、同じ標準野生株の間でも変化が見られ（他の染色体領域には変化が検出されませんでした）、さらに他の野生株では大きな変化が見られました。このことから、サブテロメアはゲノムの中で特に変化が激しいこと、すなわちゲノム進化のホットスポットであることが明らかになりました。

<今後の予定、波及効果>

これまでの研究報告より、ヒトにおいてもサブテロメアの DNA 配列は変化に富むことが示唆されていることから、真核生物で共通の現象であるかもしれません。今後は、なぜサブテロメア DNA は変化が激しいのか、その詳しいメカニズムを明らかにしていきたいと思っています。また、ヒトでこれまでに明らかになっているサブテロメア配列には、さまざまな遺伝子が

含まれていることがわかっています。それらの中には、遺伝子発現に異常が生じると筋ジストロフィーなどの重篤な病気を発症するものもあります。したがって、サブテロメアの変化が起因となりえるヒトのさまざまな疾患発症のメカニズムの解明につながることを期待されます。一方、ヒトと進化的に最も近いとされるチンパンジーは、ヒトと部分的には似ていますが、異なるサブテロメア配列をもっています。この違いが両者を進化的に分けたことにつながっているかもしれません。以上のことから、生物学的、医学的、進化学的研究において、サブテロメアの変化は非常に優れた研究対象になると期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：*Nature Communications* (オンライン版 1月27日 掲載)

論文タイトル：“Complete sequences of *Schizosaccharomyces pombe* subtelomeres reveal multiple patterns of genome variation”

著者：Yusuke Oizumi, Takuto Kaji, Sanki Tashiro, Yumiko Takeshita, Yuko Date, Junko Kanoh*

DOI 番号：10.1038/s41467-020-20595-1

アブストラクト URL：<https://www.nature.com/articles/s41467-020-20595-1>

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 生命環境科学系
教授 加納 純子 (かのう じゅんこ)

7. 用語解説：

注1：ゲノム DNA 配列

各生物が持つ1セット分の DNA 配列情報。DNA はデオキシリボ核酸という直鎖状の化学物質であり、構成単位であるデオキシリボヌクレオチドの一部分である塩基の種類 (A, T, G, C) が DNA 配列を決定する。

注2：染色体

DNA にさまざまな物質 (主にタンパク質) が結合して形成される構造体。

注3：サブテロメア

真核生物 (後述) がもつ線状染色体の最末端領域であるテロメア (後述) に隣接する領域。複数の共通配列がモザイク状に組み合わせられた構造をとる場合が多い。

注4：次世代シーケンサー

数千から数百万塩基分の DNA 配列を高速で決定することができる装置。

注5：真核生物

細胞の中に核膜で囲まれた核をもち、その中に線状の染色体が収納されている。酵母からヒトまで多くの生物が含まれる。これに対して、大腸菌などの原核生物は細胞核を持たず、染色体（核様体）は環状のものが多い。

注6：テロメア

真核生物の線状染色体の最末端領域。生物種特異的な繰り返し配列からなる DNA をもつ。染色体末端構造の維持、細胞老化タイミングの制御など、生命維持に重要な役割を果たしていることが知られている。

注7：PCR

polymerase chain reaction（ポリメラーゼ連鎖反応）の略。ターゲットの DNA 配列の両端を挟むように短い DNA 断片を合成し、そのターゲット配列を含む鋳型 DNA、DNA 鎖のもととなるデオキシリボヌクレオチド、DNA 合成酵素（DNA ポリメラーゼ）と混ぜて、温度を上下することによってターゲット配列部分を増幅する。

8. 添付資料：

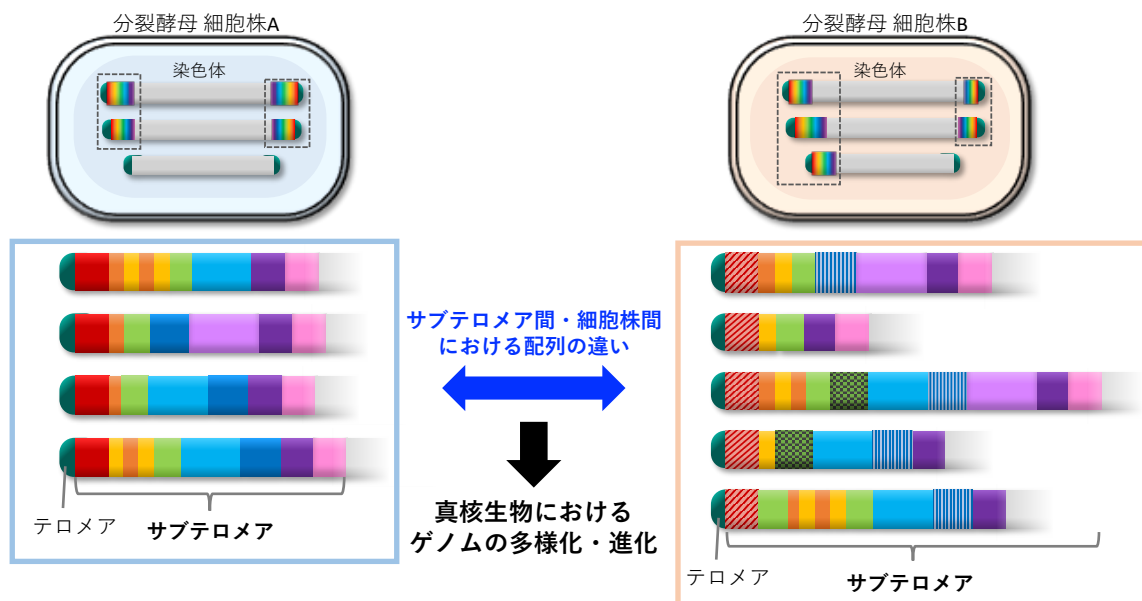


図1：サブテロメアはゲノム進化のホットスポットである

分裂酵母のサブテロメア DNA 配列は、各細胞核のサブテロメア間、細胞株間で非常に変化に富む。このようなサブテロメアの特徴は、真核生物のゲノムの多様化や進化に貢献してきたことが推測される。