

山吉 麻子

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科(薬学系)
教授

眠れる遺伝子機能を呼び起こす革新的光操作技術の開発

§ 1. 研究成果の概要

本研究では、「眠れる遺伝子」を標的とした光操作技術を新たに提案することを目指す。すなわち、メチル化修飾によって遺伝子発現が抑制された状態にある DNA に対して配列特異的に反応する光応答性核酸素子 (Methyl-Tracker) を用い、DNA を配列特異的に「脱メチル化」する手法を世界にさきがけて開発する。さらには、この手法を駆使して新たな細胞分化制御法を構築することに挑戦することを目指す。

これまでに、複数種類の化学構造を持つ Methyl-Tracker を合成し、標的 DNA と最も架橋効率が高く、配列選択性を担保出来るものを模索してきた。そこで今年度は、これまでにある程度の最適化を終えた Methyl-Tracker を用い、DNA の脱メチル化能を評価した。新しく化学構造が最適化された Methyl-Tracker を用い、DNA 脱メチル化アッセイを試みたところ、Methyl-Tracker と光照射のみでは DNA の脱メチル化は困難であることが示唆された。この原因としては、メチル化を受けている DNA はヘテロクロマチン形成をしやすく、そのため Methyl-Tracker がそもそも標的 DNA へアクセス出来ない可能性が考えられる。この問題点を解決するために、ヌクレオソームのジャンクション DNA 領域を標的とした分子設計、ヘテロクロマチン緩和のためのヒストン脱アセチル化阻害剤の併用について検討したところ、で効果が奏功し、DNA の脱メチル化が認められた。今後は *in vivo* 光照射デバイス(本領域の徳田研究者が開発)を用い、実験動物を用いた実験系での検討を進めていく予定である。