

ゲノムスケールの DNA 設計・合成による細胞制御技術の創出
2019 年度採択研究者

2021 年度 年次報告書

西山 朋子

名古屋大学大学院理学研究科
教授

ゲノム三次元構造とゲノム機能をつなぐハブ構造構築

§ 1. 研究成果の概要

本研究では、コヒーシン依存的に形成されるクロマチンのハブ構造が、遺伝子発現・DNA 複製・接着等のゲノム機能の発現を誘起あるいは制御するしくみを一分子レベルで理解し、人工ゲノム設計における制御モジュールとしての利用を目指す。なかでもコヒーシンが形成する DNA ループ構造は、ゲノム高次構造の基本モジュールとして重要な役割を担っていると考えられているが、その形成機構は不明な点が多い。前年度までに DNA ループ一分子観察系を構築し、コヒーシンのリング構造の開放が効率的な DNA ループ形成に必要であることを明らかにした。2021 年度はコヒーシンのリング構造変化が、細胞機能もたらす影響を調べるため、はじめに DNA 複製に着目した。コヒーシンのヘッドドメインを FKBP-FRB-rapamycin により、強制的に会合させることができるように遺伝子改変を行ったヒト HCT116 細胞を作製し、細胞周期を G1/S 期に同調させ、ヘッドドメインを会合させた状態とさせていない状態で DNA 複製を定量した。その結果、ヘッドドメインを会合させた状態の細胞では DNA 複製が顕著に抑制されること明らかになった。EdU の取り込みがまったく観察されない(複製が開始していない)細胞の割合は両条件で変化がなかったため、複製開始の遅延ではなく、むしろ複製の進行が遅延している可能性が示唆された。複製が遅延している細胞において、ATM/ATR 依存的な DNA 損傷チェックポイントの活性化は観察されず、またこの複製遅延は、コヒーシンの部分的な分解で回復したことから、チェックポイント活性化による間接的な複製遅延ではなく、コヒーシンの存在自体が複製遅延の原因であることが示された。以上の結果より、コヒーシンのリング構造が開いた状態になることは、DNA ループ形成だけでなく、DNA 複製の進行にも重要であることが明らかになった。

【代表的な原著論文情報】

- 1) “Opening of cohesin’s SMC ring is essential for timely DNA replication and DNA loop formation.”, Cell Reports, vol. 35, No. 4, 108999, 2022, doi: 10.1016/j.celrep.2021.108999.