

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
2020 年度採択研究代表者

2022 年度
年次報告書

白井 温子

理化学研究所 開拓研究本部
研究員

ヘテロクロマチンの構築とその分子基盤

研究成果の概要

染色体が安定に複製し分裂するには数 Mb にわたるペリセントロメア領域のヘテロクロマチン構造が重要な役割を果たしていることが知られているが、その配列自体の意味や機能については謎が多い。申請者は、異所的に挿入したペリセントロメア配列のヘテロクロマチン形成をモニターできる系を立ち上げ、ヒト細胞の AAVS 領域にヒトのペリセントロメア領域の反復配列を導入するだけでヘテロクロマチン化を誘導することや、マウスのペリセントロメア配列を挿入した時、その挿入方向によって抑制に大きな差が出ることを見出した。本研究では、反復配列からの鎖特異的な ncRNA がヘテロクロマチン形成に果たす役割があるのか、を含め挿入されるだけで反復配列が抑制される仕組みの解明を、立ち上げた系を用いて行うことで、人工染色体が安定に複製・分裂できる機構の解明を目的とする。

本年度はマウス ES 細胞において、ヒストンメチル化酵素 Suv39h1/2 がその抑制に関与しているかを明らかにするため、Suv39h1/2 欠損マウス ES 細胞株を用いて、その Rosa26 領域に順方向および逆方向のヒトペリセントロメア配列およびマウスペリセントロメア配列を挿入した株を作製し、解析を行なった。その結果、マウス ES 細胞での結果と同様に Suv39h1/2 欠損マウス ES 細胞株でも、マウスペリセントロメア配列は GFP に対しての向きによって、GFP の発現抑制に違いがあることが明らかになった。しかしながら、GFP の発現抑制が起こった細胞でも DNA メチル化は生じていないことが明らかになり、強固なヘテロクロマチン形成には Suv39h1/2 が必須であることが明らかになった。

今後は、挿入方向によって抑制され方が変わるマウスペリセントロメア配列の保存性の高い抑制機構の詳細を明らかにするとともに、ncRNA が持つヘテロクロマチン形成における役割の解析を詳細に進めたい。