

遺伝子同士の距離変化が発現を調節する新たな仕組みを発見

疾患の発症原因解明や治療標的発見への応用に期待

ポイント

- ① 遺伝子発現を制御する要因として、遺伝子間の近接性がどのように働くかはこれまで未解明
- ② 本研究では、遺伝子の近接変化が発現動態に影響を与える新たなメカニズムを発見
- ③ 本発見は、遺伝子発現制御の理解を深め、将来の遺伝子治療技術の発展への貢献に期待

概要

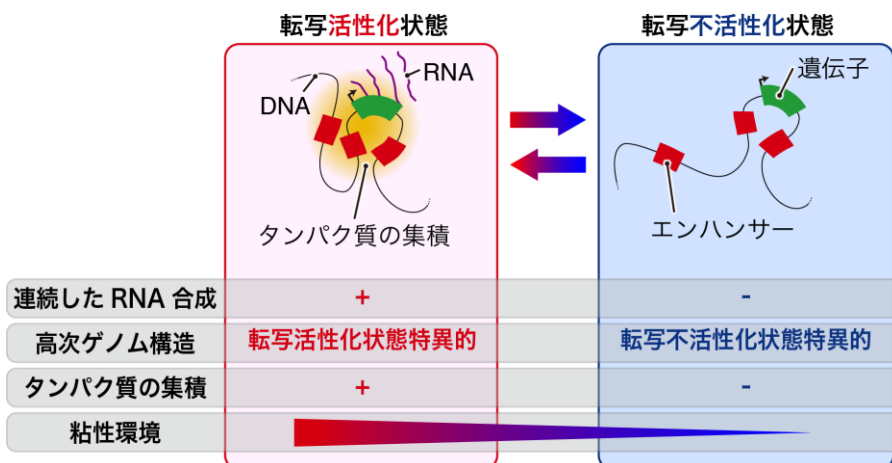
従来、遺伝子の発現調節には、エンハンサー（遺伝子発現を促進する領域）やプロモーター（発現の開始点）といった DNA 領域が互いに近接することが重要とされてきました。しかし、これらの領域の動的な近接性が発現の変動に与える影響は十分には解明されていませんでした。特に、発現が活発な遺伝子周辺でのエンハンサーとプロモーターの距離の変化が、どのように転写活性と結びつくのかは未知の領域でした。

本研究では、遺伝子間の距離の変化が発現の動態を調整する新たなメカニズムを解明しました。遺伝子発現の調節メカニズムの理解は、疾患の発症原因や治療標的の発見に直結する重要な研究領域です。

九州大学生体防御医学研究所の落合博教授、大石裕晃助教、大川恭行教授らの研究グループと、理化学研究所の新海創也上級研究員、大浪修一チームリーダー、広島大学の山本卓教授らの研究グループは、マウス胚性幹細胞を用いて、エンハンサーとプロモーターが遺伝子発現に与える影響を調べました。この研究には、seq-DNA/RNA/IF-FISH 解析と呼ばれる先進的なイメージング技術に加え、数理シミュレーションも利用しました。その結果、特定の遺伝子が活発に発現しているとき、周辺の特異 DNA 領域が近接し、さらに転写関連因子が集積することを確認しました。この集積が遺伝子発現を促進する可能性が示唆され、遺伝子発現制御の新たな視点を提供すると考えられます。

今回の発見は、遺伝子発現の基礎的理解を深めると同時に、将来的な遺伝子治療や創薬分野への応用が期待されます。また、同様のメカニズムが他の遺伝子や細胞種でも見られるかを検証することで、疾患治療に役立つ新たなアプローチの開発につながる可能性もあります。

本研究成果はアメリカの科学雑誌「Science Advances」に 2024 年 12 月 7 日（日本時間）に掲載されます。



本研究の概要：

seq-DNA/RNA/IF-FISH 解析および数理シミュレーションにより、転写活性状態の変化に伴って DNA 構造やタンパク質の集積、周囲の粘性環境が変化することを明らかにしました。

【研究の背景と経緯】

遺伝子発現の調節は、細胞の適切な機能維持や発生過程、さらに疾病への応答など、生命活動の基盤となる重要なプロセスです。遺伝子発現制御の理解は分子生物学や医学における根幹をなすものであり、細胞の運命決定やがん、先天性疾患などの原因解明と新たな治療法の開発に欠かせません。遺伝子発現の調節には、エンハンサー（※1）とプロモーター（※2）と呼ばれる特定の DNA 領域が互いに近接し、遺伝子からの RNA 合成（転写）活性が誘導されるメカニズムが深く関与しています。

近年、解析技術の向上により、RNA が合成される過程は単なる定常的なものではなく、動的なプロセスであることが明らかになってきました。遺伝子は、連続的に RNA が合成される「転写活性化状態」と、ほとんど合成されない「転写不活性化状態」を動的かつ確率的に遷移します。この現象は「転写バースト」（※3）と呼ばれ、ほぼすべての遺伝子で観察される普遍的な現象です。この転写バーストの動態が遺伝子発現量を調節するため、これを理解することは生命科学分野で極めて重要です。

これまでの研究で、エンハンサーとプロモーターの近接により転写が活性化されることが示されてきましたが、具体的なタイミングや距離、またその近接性が活発な転写状態でどのように変動するかといった動的側面については、技術的な制約から十分に解明されていませんでした。従来の観察手法は固定された細胞（死んだ細胞）を対象とし、また、生細胞を用いた手法では1つのエンハンサーとプロモーターのペアの位置関係や転写活性の関連性を観察するものが主流でした。しかし、実際には複数のエンハンサーが転写を調節する場合が多く、この複雑な制御メカニズムを理解するためには、エンハンサーとプロモーターの複数の近接変化を捉え、遺伝子発現に与える影響を解明することが必要とされていました。

近年、固定細胞において RNA 分子の局在、特定ゲノム領域、さらにはタンパク質の局在を同時に解析する技術や、生細胞の空間構造を再現する数値シミュレーション技術が進展しており、エンハンサーとプロモーター間の近接性と転写動態の関係をより詳細に理解する道が開かれつつあります。これにより、これまでにない視点で遺伝子発現調節の基盤となるメカニズムの解明が進み、将来的には新しい治療法の基盤形成が期待されています。

【研究の内容と成果】

本研究では、エンハンサーとプロモーター間の近接性が、遺伝子の発現動態に与える影響を解明することを目的としました。具体的には、マウス胚性幹細胞をモデルとし、遺伝子の発現が活性化される際にエンハンサーとプロモーターの距離がどのように変化し、転写に関わるタンパク質がどのように集積するかを解析しました。これにより、遺伝子発現のオン・オフ切り替えにおける高次ゲノム構造の役割を明らかにしました。

本研究では、seq-DNA/RNA/IF-FISH（※4）と呼ばれるマルチモーダル蛍光イメージング技術を用い、同一細胞内で DNA の高次構造、RNA の発現状態、タンパク質の分布を同時に解析しました（図 1）。これにより、固定細胞における遺伝子の空間配置と転写活性との関係を詳細に把握することが可能となりました。まず、エンハンサーとプロモーターの近接性が遺伝子の転写活性に依存して変化することが示され、活発に転写されている遺伝子周辺では、エンハンサーとプロモーターの距離が短くなる傾向が認められました（図 2）。

さらに、ヒストンタンパク質のアセチル化(H3K27ac)や転写補因子 BRD4 などの転写関連因子が、遺伝子発現が活性化された状態の遺伝子周辺で顕著に集積していることが観察されました。これらの因子の集積は、転写バーストと呼ばれる断続的な転写活動に関連しており、近接性とタンパク質集積が発現の安定化に寄与している可能性が示唆されました（図 2）。

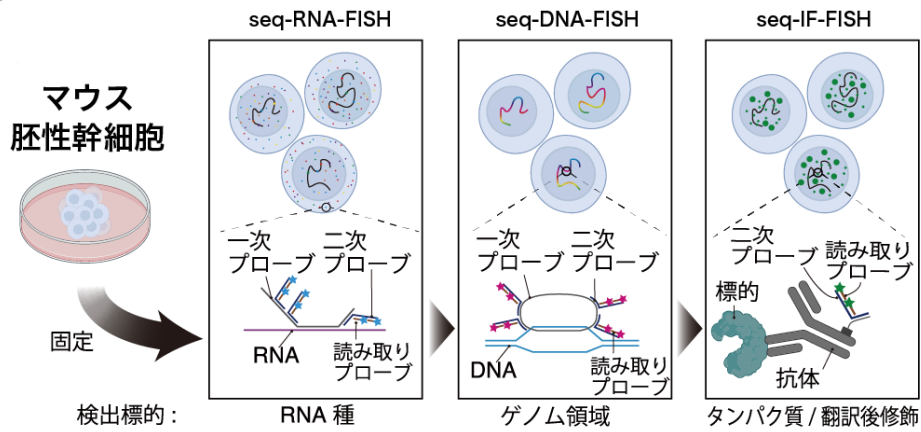
また、PHi-C (※5) という数理シミュレーションを活用して、エンハンサーとプロモーターの動的な相互作用を再現し、異なる転写活性状態におけるゲノム構造の動態を推定しました。具体的には、seq-FISH データから得られた近接頻度マトリックスを用いて、エンハンサーとプロモーター間の動的な相互作用が転写活性の高い状態で長く持続することが示されました。これにより、転写活性化時には周辺環境の分子密度が高まり、エンハンサーとプロモーターの近接が維持されやすくなることが分かりました (図 3)。

本研究の成果は、エンハンサーとプロモーターの動的な距離変化が遺伝子の転写活性を調節する新たなメカニズムを提示しており、従来の静的な遺伝子調節モデルを補完するものです。この知見は、遺伝子発現の基礎的理解を深めると同時に、遺伝子治療や創薬における新たなターゲットとしても期待されます。

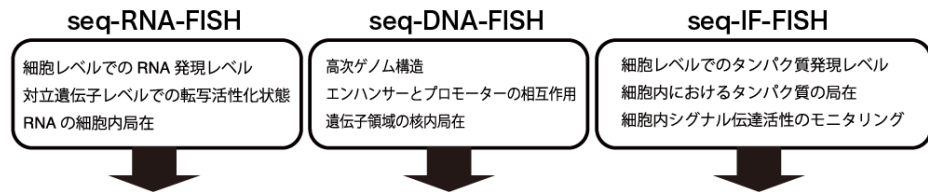
【今後の展開】

本研究により、特定の遺伝子が活発に発現する際の周辺 DNA 領域の動的な近接性や、転写関連因子の集積が遺伝子発現の調整に関与するメカニズムを解明しました。今後は、今回得られた知見を基に、他の細胞種や異なる遺伝子でも同様の近接性変化が発現制御に影響を与えるかを明らかにすることが期待されます。また、疾患に関連する遺伝子で同様のメカニズムが働いている場合、それを標的とした新たな治療法の開発につながる可能性があります。本研究で得られた転写調整の基礎的な理解は、将来的に遺伝子発現を調整する薬剤の開発や、細胞の状態に応じた精密な遺伝子治療技術の発展に貢献すると期待されます。

A



B



マルチモーダル解析により明らかになる複雑な生物学的現象

- ・ 高次ゲノム構造 (エンハンサーとプロモーターの相互作用) と転写活性化の関係の理解
- ・ 転写調節因子の局在と転写活性化状態の関係の理解
- ・ RNA/ タンパク質発現レベルにおける細胞の多様性の理解

図1 seq-DNA/RNA/IF-FISH 技術の概要

(A) seq-DNA/RNA/IF-FISH の概要。本研究ではマウス胚性幹細胞を対象とし、本技術を適用した。固定した細胞に対して、最初に、特定の RNA 分子を可視化するためのプローブ（蛍光物質などが付いた標識）を結合させ、蛍光顕微鏡によって細胞内のどの場所にその RNA 分子が局在しているかを観察する。その後、プローブを乖離（かいり）させ、別の RNA 分子を可視化するためのプローブを結合させることで、さらに別の分子を可視化する。これを繰り返すことで、複数の標的分子の局在を可視化できる。RNA 分子の可視化が終了したのち、特定の DNA 領域に対するプローブを利用して、DNA 領域を可視化する。最後に、オリゴ DNA を付加した抗体を利用して、タンパク質または翻訳後修飾の局在を可視化する。(B) seq-DNA/RNA/IF-FISH 技術によって明らかにすることができる概要。様々な分子階層（モダリティ）の情報を統合することで、さらに複雑な生命現象の解明へとつなげることができる。

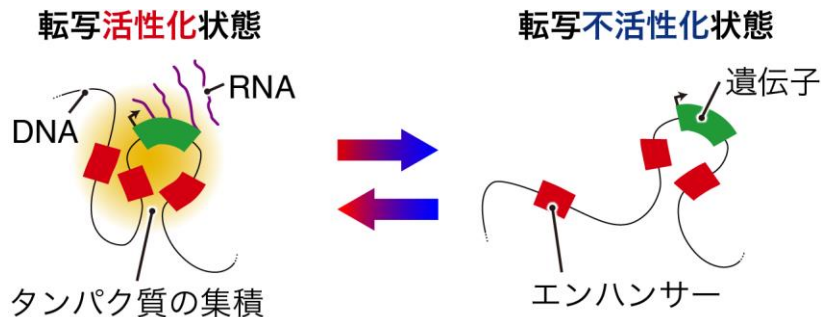


図2 seq-DNA/RNA/IF-FISH 解析から明らかとなった転写活性状態と高次ゲノム構造、タンパク質集積状態の関係性の模式図

特定の遺伝子が転写活性化状態と転写不活性化状態において、遺伝子とエンハンサー間の相互作用を含む高次ゲノム構造が異なること、さらに転写活性化状態では複数の転写関連因子が集積する傾向があることが明らかになった。

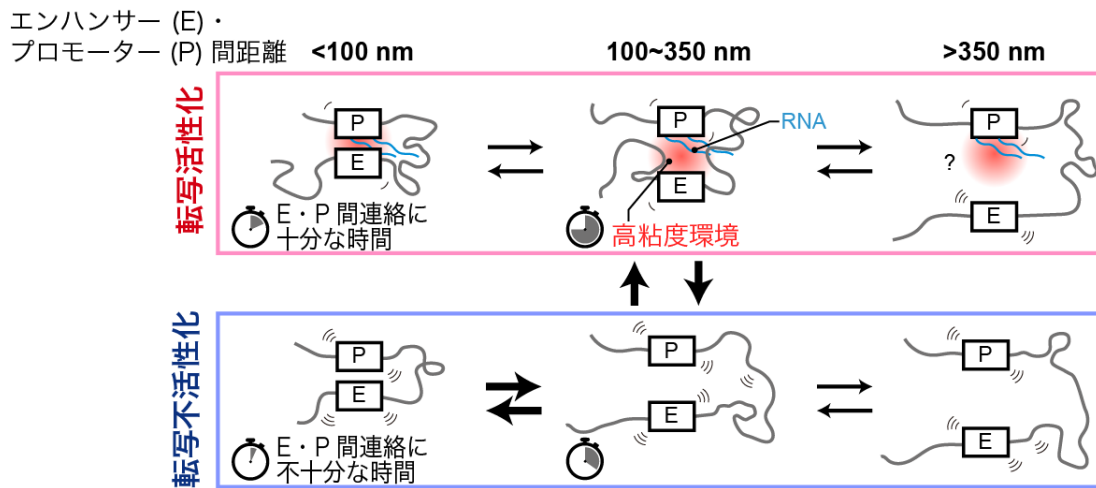


図3 本研究で明らかになった内容の模式図

転写活性化状態では特定のエンハンサー・プロモーター相互作用を含む特定の高次ゲノム構造や、種々の転写関連因子の集積が認められる。また、転写活性化状態の遺伝子の周辺は、転写不活性化状態と比べて高い粘性を有する場となっている。これにより、エンハンサー(E)とプロモーター(P)の近接時間が転写不活性化状態と比較して上昇することが分かった。このことから、転写活性化状態では、安定した（連続した）転写活性が維持される可能性が示唆された。

【用語解説】

(※1) エンハンサー

エンハンサーは、DNA 上に存在し、特定の遺伝子の発現を増幅する役割を持つ調節領域です。通常、ターゲット遺伝子から遠く離れた位置にあるにもかかわらず、転写因子がエンハンサーに結合することで、その遺伝子の転写活性が促進されます。

(※2) プロモーター

プロモーターは遺伝子発現の開始地点となる DNA 領域で、RNA ポリメラーゼと呼ばれる酵素が結合して遺伝子の転写を開始するために必要な領域です。プロモーターは通常、調節される遺伝子に隣接して位置しています。

(※3) 転写バースト

転写バーストとは、遺伝子の転写が一時的に活性化され、短期間で大量の mRNA が生成される現象を指します。転写がオンとオフを繰り返すことで、細胞内での遺伝子発現量が調節されます。

(※4) seq-DNA/RNA/IF-FISH (Sequential DNA/RNA/immunofluorescence Fluorescence In Situ Hybridization)

seq-DNA/RNA/IF-FISH は、細胞内で複数の RNA や DNA 分子を順番に染色して可視化する技術で、固定された細胞内での高次構造や遺伝子発現状態の多層的な解析が可能です。この手法により、単一細胞内で多くの遺伝子の発現や構造情報が取得できます。

(※5) [PHi-C \(ファイシー、Polymer dynamics simulation from Hi-C data\)](#)

PHi-C は、Hi-C データをもとに、ゲノム内の高次構造をポリマーモデルでシミュレーションする手法です。この技術により、遺伝子発現状態に伴う DNA の構造変化を予測し、特定のゲノム領域の動的な動きを解析できます。

【謝辞】

本研究は、JSPS 科研費（JP21H05753, JP22H02609, JP22H04694, JP24H02326, JP22K15084, JP23H04297, JP18H05527, JP24H02323）、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 CREST（JPMJCR23N3）、国立遺伝学研究所 共同研究・研究会「NIG-JOINT」（76A2023, 15R2023, 69A2024, 14R2024）、九州大学メディカルオミックスイニシアティブ、共同利用・共同研究拠点 共同研究推進プロジェクト（連携大学間卓越研究プロジェクト CURE, JPMXP1323015486）、RIKEN-広島大学科学技術ハブ連携研究プログラム、武田科学振興財団および三菱財団の助成を受けたものです。

【論文情報】

掲載誌：Science Advances

タイトル：Transcription-coupled changes in genomic region proximities during transcriptional bursting

著者名：大石 裕晃, 新海 創也, 大和田 一志, 藤井 健, 細田 一史, 大浪 修一, 山本 卓, 大川 恭行, 落合 博

D O I : 10.1126/sciadv.adn0020

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 遺伝子発現動態学分野 教授 落合 博（オチアイ ヒロシ）

TEL : 092-642-6820 FAX : 092-642-6383

Mail : ochiai.hiroshi.403[at]m.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho[at]jimukyushu-u.ac.jp

理化学研究所 広報室 報道担当

TEL : 050-3495-0247

Mail : ex-press[at]ml.riken.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL : 03-5214-8404 FAX : 03-5214-8432

Mail : jstkoho[at]jst.go.jp

<JST 事業に関すること>

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ICT グループ 前田 さち子（マエダ サチコ）

TEL : 03-3512-3526 FAX : 03-3222-2066

Mail : crest[at]jst.go.jp