



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 2 年 10 月 28 日

岡 山 大 学

報道解禁：令和 2 年 10 月 29 日（木）午後 7 時（新聞は 30 日朝刊より）

神経活動に必要な遺伝子が、 ゲノム DNA の結び目で ON-OFF されていることを明らかに

◆発表のポイント

- ・ DNA に作用する酵素の一種 DNA トポイソメラーゼ II β が、今までに知られていなかった役割をもつことを明らかにしました。
- ・ この酵素は神経細胞のゲノム DNA にある繰り返し配列の間の結び目を解くことによって、それまで眠っていた神経機能に必須な遺伝子群を活性化することが分かりました。
- ・ これらの遺伝子の多くが自閉症などの発達障害で異常が見られることから、その発症のメカニズムや治療法の解明につながることを期待されます。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）の筒井研名誉教授と筒井公子名誉教授の研究グループは、全ゲノムを対象とした新しい実験技術を開発して、完成間近の神経細胞の細胞核で今までに知られていなかった遺伝子活性の調節機構が働いていることを明らかにしました。この研究成果は 10 月 29 日の日本時間 19:00、英国の科学誌「*Scientific Reports*」の Article で公開されました。

DNA に作用する酵素の一種トポイソメラーゼ II β の働きは、狭い DNA 領域に限られていると信じられていましたが、私たちの研究からずっと離れた領域間にも作用することが明確になりました。遺伝子を含まないジャンク DNA と呼ばれてきたゲノム領域にある、繰り返し配列の機能にも新たな展望を与える発見です。

私たちの発見は直ちに人間社会に役に立つといった性格のものではありませんが、科学的に興味深いものでありますし、この知見から出発して未開拓の研究分野が展開されるものと期待しています。また、これらの遺伝子の多くが自閉症などの発達障害で異常が見られることから、その発症のメカニズムや治療法の解明につながることを期待されます。

◆研究者からのひとこと

この研究は私たちが 1985 年頃に始めた研究テーマ「トポイソメラーゼと神経細胞分化」の延長線上にあります。実は今回の論文は 10 年くらい前に始めた研究に基づいています。どの分野でも同じですが、先行する研究が作り上げた確固とした「常識」が存在し、これを打ち破るには大きな困難を伴います。私たちの論文も審査員の根強い誤解と偏見にあい、出版できるまでに予想外の時間がかかりました。この間に辛抱強く付き合ってくださいました、宮地まり、古田良平、細谷修の各氏には格別に感謝いたします。



筒井研名誉教授（左）、
筒井公子名誉教授（右）



PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

私たちは以前の研究で、完成間近の神経細胞で起こる神経機能に必須な遺伝子の活性化にトポイソメラーゼ II β (トポ II β) という酵素が必要であることを証明しました (2019 年 10 月「*bioRxiv*」Preprint server で公開)。その分子機構を知るには、この酵素が作用するゲノム領域を特定することが必要です。エトポシドという薬剤の存在下で、トポ II β は 2 本の DNA 鎖の交差点に結合して、一方 (G 鎖) を切断すると同時にその断端を介して強く結合します。未切断の他方 (T 鎖) は濃い塩類で解離するような弱い結合で酵素に保持されています。T 鎖を強い変性剤で除いてから DNA-酵素複合体をトポ II β に対する抗体を用いて分離し、結合されている DNA の塩基配列を新世代シーケンサーで決定すると、トポ II β の作用点をゲノム上にマッピングすることができます。すでにこのような方法でトポ II β に関してもいくつかの細胞で切断点地図が報告されています。

<研究成果の内容>

しかし、上記で述べた通常の方法では T 鎖についての情報は失われます。私たちはサーコシルという穏やかな変性剤を用いて複合体に T 鎖を保持することによって、そのゲノム上での位置情報を取得する技術を開発し、eTIP-seq と命名しました。この方法では、酵素分子に結合した G 鎖と T 鎖の間に短い合成 DNA (アダプター) を挿入して両鎖を連結します。超音波をあてて DNA を短くしてから、アダプターを目印にして G 鎖と T 鎖がつながった DNA 断片 (キメラと呼ぶ) を分離し、その両端から塩基配列を決定します。全ゲノム配列を検索して G 鎖と T 鎖が何処から由来するかを調べると、お互いのゲノム上での位置関係 (距離) が分かります。その結果、トポ II β は今までに知られていなかった遠く離れた部位間の交差点 (DSP) にも作用することが明確になりました。

ゲノム DNA が高度に凝集した状態 (凝集クロマチン) になると、そこに含まれる遺伝子は休眠状態に入ります。最終分裂を終えた神経細胞では、トポ II β の作用で凝集クロマチンが分散して眠っていた一群の神経関連遺伝子が活性化することを示しました。さらに、その際にトポ II β が DSP 部位にできた DNA の結び目を解いていることを証明しました (図 1)。

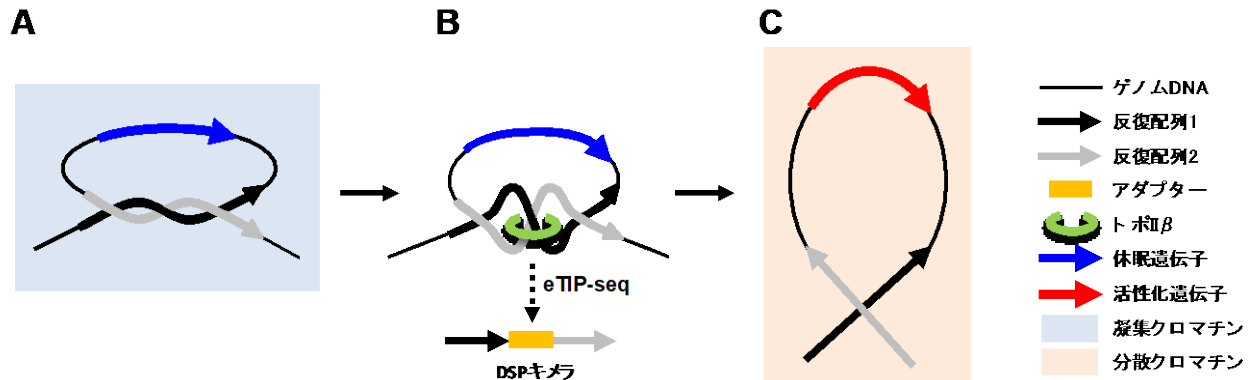


図1 トポII β による神経関連遺伝子の活性化機構(モデル) A 細胞分裂を繰り返している神経前駆細胞では、ゲノム上の遠く離れた位置にある反復配列に結び目(ノット)が形成されている。神経関連遺伝子はその近傍にあり、全体として凝集クロマチン環境に置かれているため働いていない。 B 前駆細胞が最終分裂を終えると、核内ではトポII β の活性が上昇し、結び目を解く。このときeTIP-seqを行うと、反復配列がDSPキメラとして検出される。 C 完成間近の神経細胞では、結び目を解かれた神経関連遺伝子が活性化されて分散クロマチン領域に移動する。

<社会的な意義>

トポイソメラーゼII β の働きは、狭いDNA領域に限られていると信じられていましたが、私たちの研究からずっと離れた領域間にも作用することが明確になりました。遺伝子を含まないジャンクDNAと呼ばれてきたゲノム領域にある繰り返し配列の機能にも新たな展望を与える発見です。また、これらの遺伝子の多くが自閉症などの発達障害で異常が見られることから、その発症のメカニズムや治療法の解明につながることを期待されます。

この研究は少人数のグループが長年にわたって続けてきたもので、主に科学研究費補助金で支えられました。その成果は更なる研究の萌芽となりますが、いわゆる「選択と集中」という予算配分方針とは相容れない研究の一例でしょう。近年、多数の科学者が日本の科学政策のこのような傾向は基礎研究にとって望ましいことではないと繰り返し提言しています。

■論文情報

論文名: Topoisomerase II β targets DNA crossovers formed between distant homologous sites to induce chromatin opening

掲載紙: *Scientific Reports*

著者: Mary Miyaji, Ryohei Furuta, Osamu Hosoya, Kuniaki Sano, Norikazu Hara, Ryozo Kuwano, Jiyoung Kang, Masaru Tateno, Kimiko M. Tsutsui*, Ken Tsutsui* (*Corresponding Author)

DOI: 10.1038/s41598-020-75004-w



PRESS RELEASE

※参考情報（2019年10月「*bioRxiv*」Preprint serverで公開の論文）

論文名：Topoisomerase II β targets DNA crossovers formed between distant homologous sites to modulate chromatin structure and gene expression

掲載紙：*bioRxiv*

著者：Mary Miyaji, Ryohei Furuta, Osamu Hosoya, Kuniaki Sano, Norikazu Hara, Ryozo Kuwano, Jiyoung Kang, Masaru Tateno, Kimiko M. Tsutsui*, Ken Tsutsui* (*Corresponding Author)

DOI：https://doi.org/10.1101/484956

■研究資金

本研究は、日本学術振興会（JSPS）「科学研究費助成事業」（基盤研究B・23310133，研究代表：筒井 研）と文部科学省（MEXT）「科学研究費助成事業」（新学術領域研究ゲノム支援・221S0002，研究代表：筒井 研）の支援を受けて実施しました。

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）

名誉教授 筒井公子

（電話番号）086-223-6441（伝言を残してください）

（FAX）086-223-6441



岡山大学は持続可能な開発目標を支援しています。