



植物の遺伝子発現スイッチの初発イベントを解明

～ 『Proceedings of the National Academy of Sciences』 に掲載～

横浜市立大学木原生物学研究所 木下 哲教授らの研究グループは、カリフォルニア大学（米国）、ソウル国立大学（韓国）、ジョンインネスセンター（英国）との共同研究により、遺伝子発現をオンにするための分子機構の一つである DNA 脱メチル化に、FACT ヒストンシャペロン^(*) によるクロマチンリモデリングと呼ばれる過程が必要であることを明らかにしました。

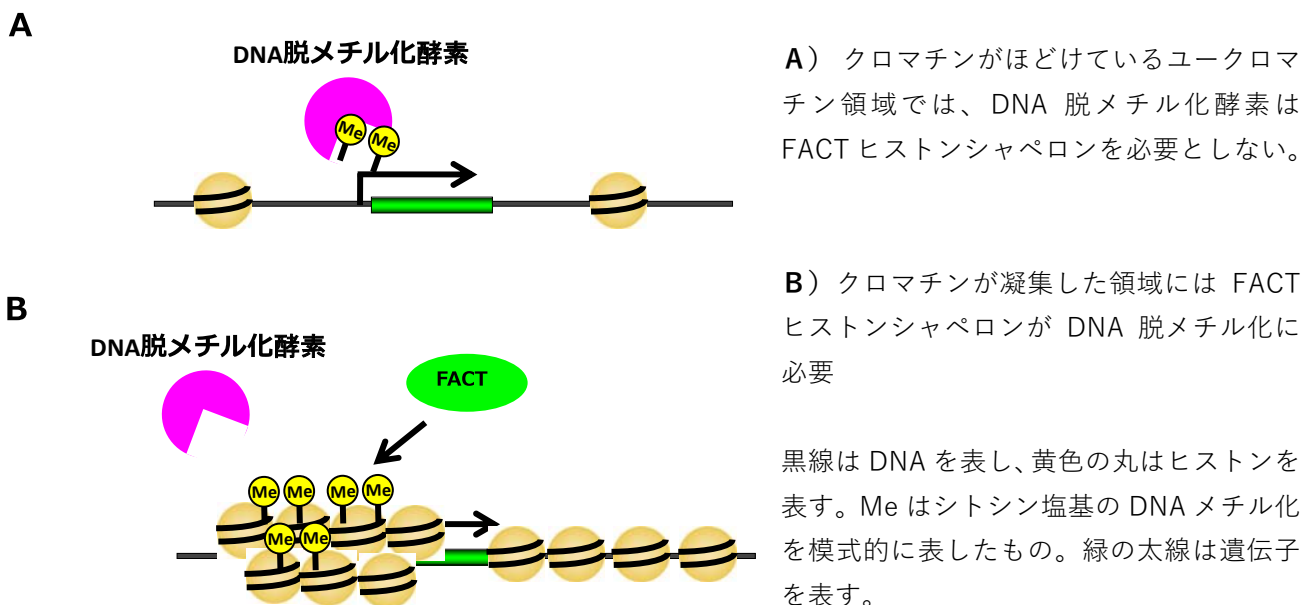
多くの生物では、DNA メチル化は遺伝子発現をオフにするエピジェネティック^(*) な印として働いています。こうした遺伝子の発現のスイッチを入れるには、DNA メチル化を外す必要があります。モデル植物のシロイヌナズナでは、この過程において、DNA 脱メチル化酵素と FACT ヒストンシャペロンが必要であることが明らかとなっていました（Ikeda Y. et al., 2011 Dev. Cell）、その作用機序は不明でした。今回、エピゲノミクス解析^(*) により両者の作用機序を明らかにしました。

研究成果のポイント

○DNA 脱メチル化の過程に FACT ヒストンシャペロンによるクロマチンリモデリングのステップが必要であることをエピゲノミクス解析により明らかにした

○クロマチンがほどけたユークロマチン領域では FACT 非依存的に DNA 脱メチル化が起こるが、クロマチンが凝集したヘテロクロマチン領域での DNA 脱メチル化には FACT が必要であることを明らかにした（図 1）。

【図 1】 DNA 脱メチル化における FACT ヒストンシャペロンの役割



研究の背景

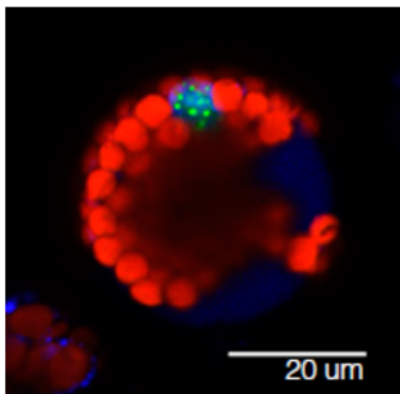
多くの生物では、遺伝子の塩基配列以外にもエピジェネティクスと呼ばれる遺伝情報が存在することが明らかになっています。DNAメチル化もその一つであり、多くの場合、遺伝子発現を抑制しています。DNAメチル化情報が正しく制御されないと、ヒトでは「がん」など様々な不具合を引き起こし、植物では種子発生を始めとした様々な発生異常を引き起こします。

父親由来または、母親由来の対立遺伝子（アリル）のみを発現する遺伝子をインプリント遺伝子と呼びますが、その一つ *FWA* は、メス側の生殖細胞を経由した場合に DNA のメチル化が除去されて遺伝子発現が活性化されることが知られていました。同教授の研究室における先行研究では、この遺伝子発現には DNA 脱メチル化酵素と *FACT* ヒストンシャペロンの両方が必要であることを明らかにしました。では、これらがどのように作用しているのか——これが今回の研究の対象です。

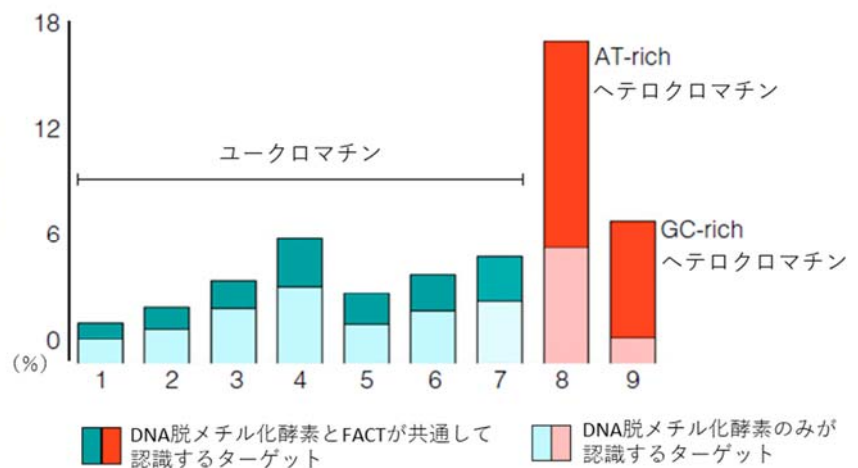
研究の内容

今回の報告では、シロイヌナズナの野生型、*FACT* ヒストンシャペロンの変異体、DNA 脱メチル化酵素の変異体から単離した微量の胚乳組織を用いたエピゲノミクス解析を行っています。DNA 脱メチル化酵素と *FACT* ヒストンシャペロンのそれぞれの変異体から胚乳組織を単離して全ゲノムバイサルファイトシーケンシング解析を行った結果、*FACT* ヒストンシャペロンが標的とする DNA 脱メチル化領域はほぼ全てが、DNA 脱メチル化酵素が標的とする DNA 脱メチル化領域に含まれることが明らかになりました（図 3）。すなわち、DNA 脱メチル化酵素の標的は、*FACT* ヒストンシャペロンが必要な領域と、必要でない領域とに分かれることが明らかになりました。

さらに、この *FACT* が必要な領域と、必要でない領域に関してバイオインフォマティクス解析により比較すると、*FACT* ヒストンシャペロンが必要な領域はヘテロクロマチンとしての、必要でない領域はユークロマチンとしての特徴を有することが明らかになりました。以上のことは、DNA 脱メチル化酵素がヘテロクロマチン領域にアクセスするためには、*FACT* ヒストンシャペロンによるクロマチンリモデリングが必要であることを示唆する結果となっています。



【図 2】黄色の蛍光は DNA 脱メチル化酵素と *FACT* 複合体。それぞれが結合して核に共局在していることが分かる。



【図 3】シロイヌナズナ全ゲノムに対する各クロマチン状態の割合。クロマチンはヒストンの修飾状態によって 9 つに分類されるが、*FACT* が標的とする DNA 脱メチル化は、ヘテロクロマチン領域に偏っていることが分かる。

今後の展開

今回、シロイヌナズナの DNA 脱メチル化の過程における DNA 脱メチル化酵素の役割、FACT ヒストンシャペロンの役割が明らかになりました。一般に、DNA の脱メチル化は様々な生物に普遍的に見られる現象です。今後は類似の作用機序が他の生物にも広く保存されているかどうか検証することにより、生物界に普遍的な分子機構であるかどうかの議論が広がるものと期待されます。

用語説明

*1 FACT ヒストンシャペロン： ヒストンサブユニットの解離と再会合を誘導する働きをするタンパク質複合体の一つ。 **facilitates chromatin transactions** の略。

*2 エピジェネティクス： 細胞分裂や世代を超えて伝わる塩基配列以外の遺伝情報。DNA メチル化やヒストン修飾などがある。

*3 エピゲノミクス解析： DNA メチル化、ヒストン修飾などのエピジェネティクス情報を網羅的に解析する手法

掲載論文

FACT complex is required for DNA demethylation at heterochromatin during reproduction in *Arabidopsis*

Jennifer M. Frost, M. Yvonne Kim, Guen Tae Park, Ping-Hung Hsieh, Miyuki Nakamura, Samuel J. H. Lin, Hyunjin Yoo, Jaemyung Choi, Yoko Ikeda, Tetsu Kinoshita, Yeonhee Choi, Daniel Zilberman and Robert L. Fischer

PNAS April 30, 2018. 201713333; <https://doi.org/10.1073/pnas.1713333115>

※本研究は、米国科学雑誌『*Proceedings of the National Academy of Sciences*』に掲載されました。
(米国 4 月 30 日付オンライン)

※本研究は、文部科学省科研費 新学術領域研究「植物新種誕生の原理」の支援を受けて遂行しました。

YCU
横浜市立大学

お問い合わせ先

(研究内容に関するお問い合わせ)
国際総合科学群 大学院生命ナノシステム科学研究科
生命環境システム科学専攻 教授
木原生物学研究所長 木下 哲
TEL : 045-820-2428 (木原生物学研究所)
E-mail : tkinoshi@yokohama-cu.ac.jp

(取材対応窓口、資料請求など)
研究企画・産学連携推進課長 渡邊 誠
TEL : 045-787-2510 E-Mail : kenki@yokohama-cu.ac.jp