

参考資料

開発の社会的背景

新しい機能を持つ遺伝子組換え作物の開発では、導入した有用遺伝子を作物で安定に発現させることが必要です。しかし、作物に導入された有用遺伝子はしばしば非自己の異物として植物に認識され、その機能発現を妨げられる場合が少なくありません。このような現象は遺伝子サイレンシングとよばれ、様々な生物がもつ防御機能のひとつです。遺伝子サイレンシングの研究は、世界中の研究者がしのぎを削る最先端の研究分野ですが、その詳しいしくみには、まだ不明な部分が多く残されています。現在、遺伝子組換え作物の開発にあたっては、導入した有用遺伝子がサイレンシングによって眠らされていない系統を多数の組換え体から選び出す方法がとられていますが、遺伝子サイレンシングを積極的に抑制したり、回避したりするための技術はまだ開発されていません。

研究の経緯

生き物の遺伝情報を書き込んだゲノムには、その生き物自身にとっては必要のない情報も含まれていると考えられています。トランスポゾンとよばれる因子はゲノムの中を飛び回る寄生因子のひとつであり、ゲノム中の様々な位置に見出されますが、トランスポゾンが飛び込んだ先の遺伝子は分断され、その機能が破壊されてしまいます。ゲノム中のトランスポゾンの多くは、すでに飛び回る機能を失った残骸として存在していますが、生き物は、これらの残骸も含めてトランスポゾン全体を不活性な状態に保ち、眠らせてしまうことで、必要な遺伝子が破壊されてしまうことから自身を守っています。

今回の研究では、外来性導入遺伝子の発現抑制（サイレンシング）をつかさどる分子（MOM1）に注目して研究を進めました。MOM1の名前は、ギリシャ神話に登場する眠りの神様モルフェウスに由来しています。MOM1の働きにより外来性導入遺伝子が「眠らされて」しまうことは以前からわかっていますが、今回の実験結果から、MOM1がゲノム中の多くのトランスポゾンの残骸を眠らせておくためにも必要であることがわかりました。私たちは、眠っていたトランスポゾンの残骸が目覚める際の変化を追跡することで、遺伝子サイレンシングにおけるMOM1の役割の解明を試みました。

研究の内容・意義

遺伝情報は、デオキシリボ核酸（DNA）の4つの文字の組み合わせからなる鎖のような形で記述されています。このDNAの鎖は2重らせんを形成し、さらにタンパク質（ヒストン）のまわりに巻きついた形で細胞の中に格納されています（図1）。これらのDNAやヒストンには、メチル基とよばれる小さな「しるし」がつけられることがあり、このメチル基をつけられた遺伝子領域がサイレンシングを受けやすいことが以前から分かっていました。遺伝子サイレンシングには複数のしくみが存在すると考えられており、そのひとつ（RNA依存性DNAメチル化経路 [RdDM経路]；図2）では、まずトランスポゾンなどの非自己遺伝子から作られた異常なRNAが24塩基の低分子RNAに分解され、この低分子RNAが、DNAにメチル基を付けるタンパク質複合体を非自己遺伝子上に誘導することが知られていました。DNAに付けられたメチル基は何らかの因子によって認識され、ヒストンのメチル化を誘導することが予想されていましたが、このしくみについては、これまでにごく限られた知見しか得られていませんでした。

今回の解析では、まずMOM1の機能を破壊した植物で、遺伝子サイレンシングによる眠りから覚めた遺伝子を、ゲノムからくまなく拾い上げました。その結果、眠りから覚めた遺伝子の多くは、普段は上述のRdDM経路で眠らされているトランスポゾンの残骸であることがわかり、MOM1がRdDM経路のどこかで働いている可能性が示されました。さらに、RdDM経路のひとつひとつのステップを順番に調べていったところ、低分子RNAの蓄積とDNAメチル化のステップまでは、正常に進行していることがわかりましたが、ヒストンのメチル化に異常が検出されました。これらの結果から、MOM1は、DNAメチル化の情報をヒストンのメチル化に伝達するステップに必要なことが明らかになり、DNAとヒストンのメチル化をつなぐ新しいしくみの存在が示されました。（図2）

今後の予定・期待

今回の研究によって、これまで知られていなかった遺伝子サイレンシングのしくみの一端が明らかにされましたが、これは複雑な遺伝子サイレンシングのごく一部分でしかありません。今後は、非自己遺伝子のどのような特徴が異物と判断されて「しるし」がつけられるのか、また、ヒストンにつけられた「しるし」を認識して非自己遺伝子を眠らせる本体は何か、といった疑問に答えていくことが求められます。今回の成果は、遺伝子組換え作物の効率的な開発の妨げとなる遺伝子サイレンシングの積極的な制御や回避に向けた長期的な研究の中での、大きな一歩と考えています。

用語の解説

<RNA 依存的 DNA メチル化>

DNA のメチル化は、(i) すでにメチル化を受けている DNA 鎖が複製する際に、新たに作られた DNA 鎖上にメチル基を付加し、元のメチル化パターンを維持する場合と、(ii) 全くメチル化されていない DNA 鎖上に新たにメチル基を付加する場合の 2 種類が知られています。RNA 依存的 DNA メチル化は (ii) の経路であり、主に 24 塩基の低分子 RNA が、相同な配列を持つ DNA 鎖上にメチル基転移酵素複合体を誘導すると考えられています。

<遺伝子サイレンシング>

メッセンジャーRNA の産生や翻訳に関わる配列や、コードするタンパク質の情報などの完全なセットを持つ遺伝子が、DNA やヒストンのメチル化や RNA の不安定化などを介した機構により、その機能発現を抑制される現象。外来性導入遺伝子や内在性トランスポゾンなどの非自己遺伝子だけではなく、生物の成長に必要な遺伝子も、しばしば遺伝子サイレンシングによるコントロールを受けています。

<外来性導入遺伝子>

これまでに作物自身が持っていなかった新しい機能を持つ遺伝子組換え作物をつくる際には、目的の機能をもつ遺伝子を他の生物から取り出し、作物のゲノムに導入する必要があります。作物の遺伝子導入では、このような他の生物由来の遺伝子（外来性遺伝子）をゲノム中の決まった位置に正確に導入することが困難であり、導入された外来性遺伝子のゲノム中の位置や、導入に伴う構造変化が、遺伝子サイレンシングの発生に関係していると考えられています。

<トランスポゾン>

数百から数万塩基対の DNA としてゲノム中に存在する非自己遺伝因子。さまざまな機構によって自己複製を伴いながらゲノム中を転移しますが、ゲノム中の新たな位置に再挿入する際に、挿入先の遺伝子の機能を改変する場合があります。園芸植物に見られる斑入り模様のはつかでは、色素合成に関わる遺伝子に挿入されていたトランスポゾンの脱離による着色形質の復帰が原因になっています。

共同研究者

(独) 農業生物資源研究所	ゲノム情報研究ユニット	研究員	沼 寿隆
	植物・微生物間相互作用研究ユニット	主任研究員	吉川 学
(独) 理化学研究所	植物ゲノム発現研究チーム	チームリーダー	関 原明
		研究員	金 鍾明
	生命情報基盤研究部門	部門長	豊田哲郎
大阪大学大学院	生命機能研究科 細胞ネットワーク講座	准教授	木村 宏

論文発表

2009 年 12 月 10 日に、欧州分子生物学機構雑誌のオンライン版で公開されました

The EMBO Journal (2010) **29**, 352–362 | doi:10.1038/emboj.2009.374

(<http://www.nature.com/emboj/journal/vaop/ncurrent/abs/emboj2009374a.html>).

【参考説明図】

非自己遺伝子のサイレンシング過程

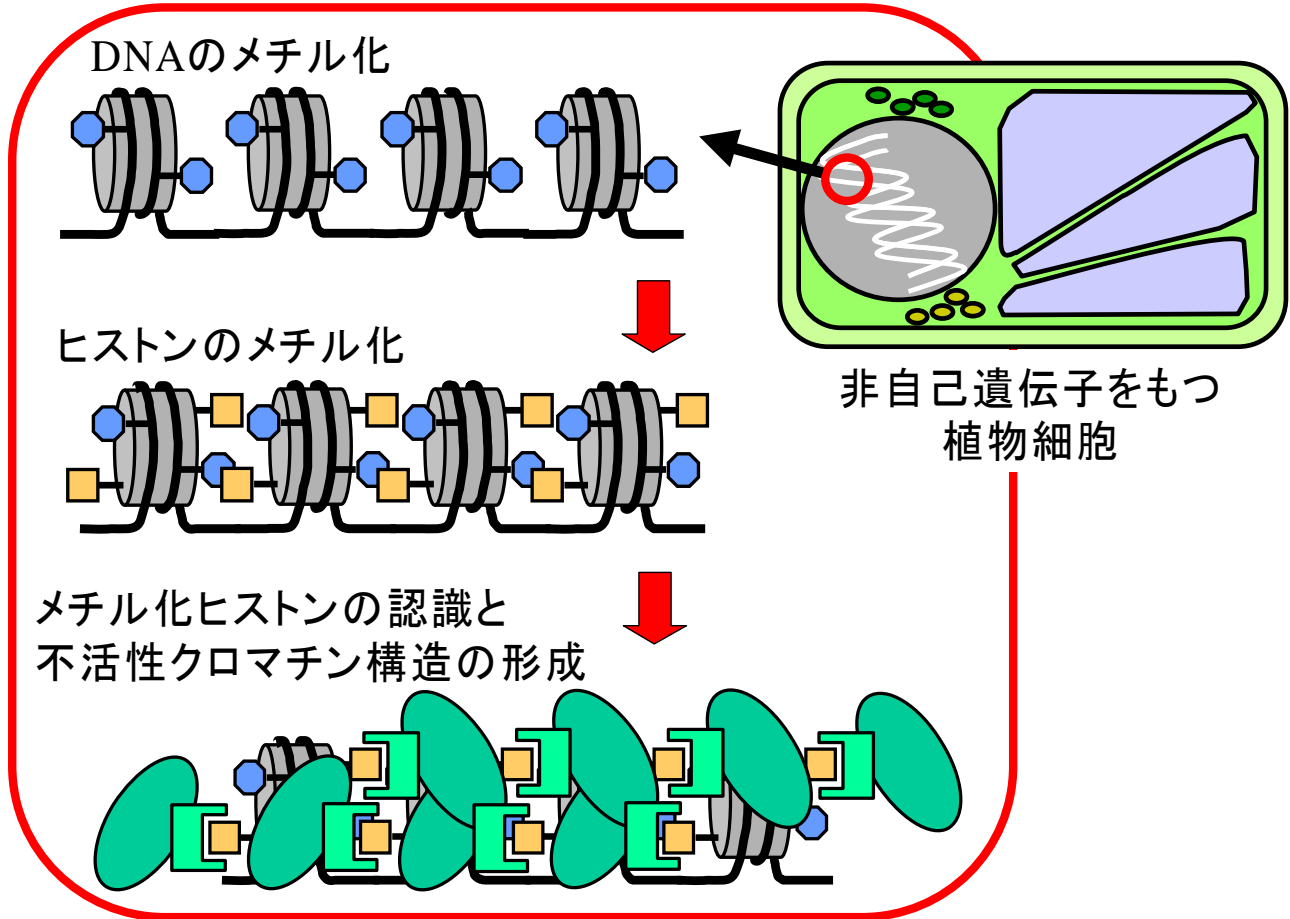


図1. 植物が「非自己遺伝子」を眠らせるしくみ

遺伝子情報はDNAの鎖として記録され、タンパク質のまわりに巻きついた形で細胞核内に格納されています。トランスポゾンなどの「非自己遺伝子」は、異物として認識され、メチル基と呼ばれる目印をつけられます（メチル化）。DNAのメチル化に続いてヒストンがメチル化され、さらにメチル化ヒストンを認識するタンパク質複合体が結合します。最終的に不活性なクロマチン構造が形成されると、遺伝子の機能発現に必要な転写因子やRNA合成酵素が近づけなくなると考えられています。

外来性導入遺伝子・トランスポゾン

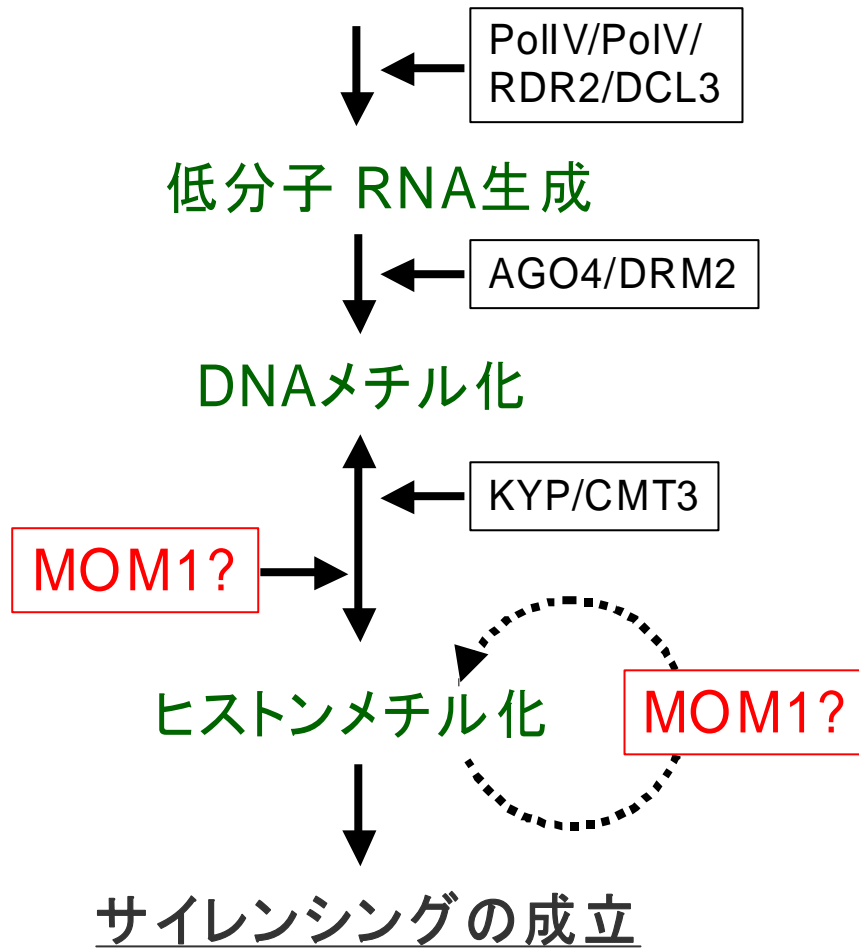


図 2. RNA 依存的 DNA メチル化経路で働く因子と MOM1 の役割

RNA 依存的 DNA メチル化経路 (RdDM 経路) による遺伝子サイレンシングでは、外来性導入遺伝子やトランスポゾンなどの「非自己遺伝子」は、さまざまな因子の作用により、低分子 RNA 生成、DNA メチル化、ヒストンメチル化を経て、最終的に不活性クロマチンの形成により「眠らされる」。今回の解析結果から、MOM1 は RdDM 経路において、DNA メチル化の情報をヒストンメチル化に伝達するステップ、または、メチル化ヒストンを維持するステップで働くことが示されました。