



教授 小布施 力史 (Chikashi OBUSE)

obuse@bio.sci.osaka-u.ac.jp

准教授 長尾 恒治 (Koji NAGAO)

nagao@bio.sci.osaka-u.ac.jp

助教 磯部 真也 (Shinya ISOBE)

s.iso@bio.sci.osaka-u.ac.jp

URL: https://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/obuse/

わたしたちの体は、同じ遺伝情報を持つ60兆個もの細胞が、2万種類ある遺伝子の機能発現を組み合わせ、200種類以上の細胞に分化することでできあがっています。遺伝情報を担うDNAは、様々なタンパク質やRNAと結合してクロマチンを形成して核の中に収められています。わたしたちの研究室では、おもにヒト細胞について、遺伝情報を担うDNAがどのように様々なタンパク質やRNAと協働して、核の中に納められ、次世代に受け継がれ、適切に使われるのかについて、分子レベルで明らかしようとしています。そのために、遺伝子操作やゲムエディティング、タンパク質の機能構造解析、顕微鏡を用いたイメージング、さらに、次世代シーケンサーや質量分析器を用いたオミクスなど様々な手法を取り入れて、アプローチしています。

エピゲムはどのように次の世代に伝えられ、どのように書き換えられるか

近年、細胞の分化や刺激に応答した遺伝子の機能発現は、DNAのメチル化、ヒストンの化学修飾など、クロマチンにつけられた印、いわゆるエピゲムにより支配されていると考えられるようになってきました。これらの印は、DNAの塩基配列を書き換えることなく、次の世代に受け継がれたり、書き換えたりすることが可能です。受精卵というたった一つの細胞は、様々な細胞を経て最終的な細胞に分化します。この間、DNAに書かれた遺伝情報は細胞分裂にともなって正確に受け継がれながら、分化を方向づけるエピゲムは書き換えられます。一方で、分化した状態を維持するためにエピゲムが細胞周期と連動して正確に次の世代に受け継がれる必要があります。わたしたちは、ヒト細胞から独自に見出したタンパク質を手掛かりに、これらの仕組みについて解明しています。

エピゲムの情報がどのようにクロマチンの高次構造に変換されるか

エピゲムを担うDNAのメチル化や、ヒストンの化学修飾などの印は、クロマチンの高次構造に変換されることによって遺伝情報の発現制御をしていると考えられています。例えば、凝縮したクロマチン構造は、転写因子がDNAに近づくことを妨げて転写を抑制します。わたしたちは、エピゲムの印がどのようにしてクロマチン構造に変換されるのか、その仕組みの解明について取り組んでいます。一例として、女性が持つ不活性化X染色体は、まるで1本凝縮したクロマチン構造をとっています。わたしたちは、自ら見つけたタンパク質がエピゲムの印を読み取って、RNAと協働して、この凝縮したクロマチン構造を形作っていることを世界で初めて明らかにしました。

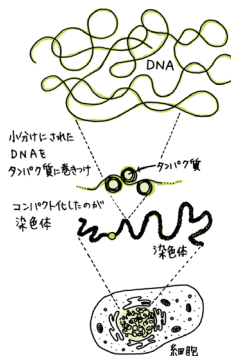


図1 DNAはヒストンなどのタンパク質やRNAとともにクロマチンを形成し核の中に納められている

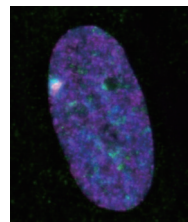


図2 女性の細胞の核。凝縮した不活性化X染色体のヒストンは特殊な化学修飾(緑、赤)を受けている

エピゲムを司る仕組みの破綻による疾患

エピゲムを司る仕組みの破綻は、様々な疾患を引き起こします。例えば、私たちが見出した不活性化X染色体の凝縮に関わるタンパク質の機能不全は、ある種の筋ジストロフィーを引き起こすことが明らかになってきました。わたしたちが行っているエピゲムの仕組みの理解は、病因・病態の理解につながり、ひいては、診断や治療に貢献することが期待されます。

オミクスを用いたエピゲム研究

わたしたちの研究室では、ゲムの配列情報を活用した網羅的な解析法を駆使して研究をしています。例えば、質量分析計を用いれば、ごく微量のタンパク質さえあれば、その名前がわかります。この技術を使ってエピゲムの仕組みに関わる新しいタンパク質を次々と発見しています。また、次世代シーケンサーを用いた解析により、わたしたちが発見したタンパク質がクロマチン上のどこでどのような機能を果たしているのか知ることができます。

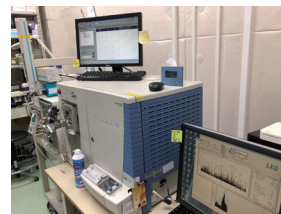


図3 質量分析計。微量なタンパク質を同定することができる

エピゲムの制御はさまざまな生命現象に関わっています。この仕組みはまだ謎に満ちています。一緒に謎解きにチャレンジしましょう!

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1
大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻
TEL:06-6850-5812

