

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： レプリケーター領域の構成的理解を介したゲノム複製の制御技術の確立

2. 個人研究者名

大学 保一（東北大学学際科学フロンティア研究所 助教）

3. 事後評価結果

ヒトを含めた脊椎動物において DNA 複製が開始される領域（レプリケーター）がどのように構成されるかは明らかになっていないが、その理由の一つは、複製開始反応を定量的、かつ、網羅的にモニタリングする実験系が確立されていないことによる。本研究では、ヒト培養細胞を用いて、全ゲノム領域にわたりリーディング鎖合成・ラギング鎖合成を行うポリメラーゼの使用頻度を算出する実験系を開発し、これらの使用頻度の変化から、個々の複製開始点の位置及び活動を定量的に評価する方法を確立するための研究が行われた。研究課題は、(1)ゲノム全体にわたり DNA 複製フォークの進行方向をリーディング鎖合成及びラギング鎖合成のプロファイルから明らかにする実験系の構築、(2)レプリケーターを形成するために必要な染色体 DNA 上の特徴の抽出、そして(3)複製開始領域に共通するクロマチン構造の探索の3つに分けられる。(1)および(2)に関しては、合成鎖に特異的な DNA 合成酵素 (Pol δ と Pol α) の使い分けを利用し、これら DNA 合成酵素の合成領域を明らかにする実験系 (Polymerase usage sequencing: Pu-seq) を、ヒト培養細胞を用いて実施した。得られた結果から、両鎖の合成が同時に開始される領域を情報科学的に同定し、複製開始領域のゲノム上での位置及びその領域における開始確率を高精度に特定することに成功した。これは当初の目標以上の成果を挙げたと評価できる。(3)については、各種ヒストン修飾を解析した結果、複製開始反応が転写開始反応とは独立したクロマチン構造による制御を受けること、また、複製開始反応の起きやすい領域には特徴的な DNA 配列は観察されないことを明らかにした。これらの結果は、酵母とは異なり、ヒトの複製開始領域がクロマチン構造や遺伝子配置と強く関連し、一義的に決定されていないことを示す重要な成果である。したがって、総合的に目標を十分に達成できたと評価する。

本研究課題で得られた成果は、今後、ヒト細胞などの大きなゲノムを持つ細胞における DNA 複製の柔軟性とそれに伴う脆弱性の全容を明らかにする上で大きな役割を果たすことが期待される。また、Pu-seq 実験を様々な細胞に応用することで、分化やがん化などの細胞状態の変化に応じて DNA 複製機構が変化する仕組みの解明にも寄与することが期待できる。

研究期間中にさきがけ本領域内の共同研究を強力に推進したことで、今後、マウス ES 細胞やショウジョウバエ個体発生過程における複製開始領域の分布やその活動度を理解するための重要な知見を得られるものと期待している。本領域で得られたネットワークを引き続き活用し、自身の研究をさらに発展させることを期待する。また、本研究の成果を早い段階で論文発表することも期待したい。