

生命と化学

2021 年度採択研究者

2021 年度 年次報告書

朝光 世煌

理化学研究所 生命機能科学研究センター
訪問研究員

生きた脳で DNA 高次構造を網羅的に捉える技術の開発

§ 1. 研究成果の概要

遺伝子の担い手であるゲノム DNA は、ワトソン・クリック塩基対による二重らせん構造を形成し核内に格納されている。その一方で、多くのゲノム領域において二重らせん構造とは別の核酸高次構造が形成されることが古くから提唱されている。近年、これらの核酸高次構造の生物学的意義を追究した研究論文が世界的に著名な学術誌に頻出しているが、対立した結論が導かれる事例が多く、核酸高次構造の正確な役割の解明には至っていない。このことは「生きた体内」で核酸高次構造を正確に捉えられていないことに起因すると考えられる。

本研究課題では、核酸高次構造の一つである「グアニン四重鎖 (G4)」を生きた脳で網羅的に捉える技術の開発を行い、中枢神経系における G4 構造の包括的意義を探索する。本年度は、遺伝子工学的応用が可能な G4 プローブを用いて生細胞でゲノム上の G4DNA を網羅的に解析する技術、iG4 CUT&Tag の開発に成功した。

この技術の特徴として、1) G4 構造を特異的に認識する scFV 抗体を安定的に核内に発現させることにより、生きた体内で G4 構造を捉えることができ、2) CUT&Tag 法を適用することにより、細胞処理時の G4 構造の構造変化・変性を回避し、ゲノム上の G4 構造を網羅的に検出することができる。申請者はこの技術を駆使することによりマウス前脳の神経細胞におけるゲノム上の G4 構造の網羅的な形成プロファイルの取得に世界に先駆けて成功した。

また、この形成プロファイルを基盤としたバイオインフォマティクス解析により、神経細胞特異的なゲノム G4 構造の特徴を見出した。次年度は、本技術をシングルセル解析技術と融合させ、一細胞レベルでゲノムワイドな G4 構造の形成プロファイルを明らかにし、神経細胞における G4DNA の生理的役割の解明を目指す。