

2020年4月30日

自然科学研究機構 基礎生物学研究所
自然科学研究機構 生命創成探究センター
金沢大学

PML ボディによる遺伝子制御のメカニズムの一端を解明

基礎生物学研究所/生命創成探究センターの栗原美寿々研究員および宮成悠介特任准教授（現所属：金沢大学ナノ生命科学研究所 准教授）らは、長崎大学大学院医薬学総合研究科の淵上剛志准教授らと共同で、PML ボディ（※1）による遺伝子制御メカニズムの一端を明らかにすることに成功しました。

PML ボディは、がん抑制因子である PML タンパク質が凝集してできた構造体で、ゲノム DNA と一緒に核内に存在します。研究グループは、ALaP 法（※2）という新規技術を開発することにより、PML ボディが Y 染色体上の遺伝子群を制御していることを明らかにしました。PML ボディが DNA メチル化酵素 DNMT3A を制御することによって、Y 染色体の遺伝子を操っていることを見いだしました。

本研究は、これまで謎に包まれていた PML ボディの機能の一部を明らかにしたもので、PML ボディが関与するさまざまな生命現象（がん化、老化、ウイルス応答）の理解を深めることにつながると期待されます。

本研究成果は、2020年4月29日（米国東部標準時間）に専門誌『Molecular Cell』のオンライン版に掲載されました。

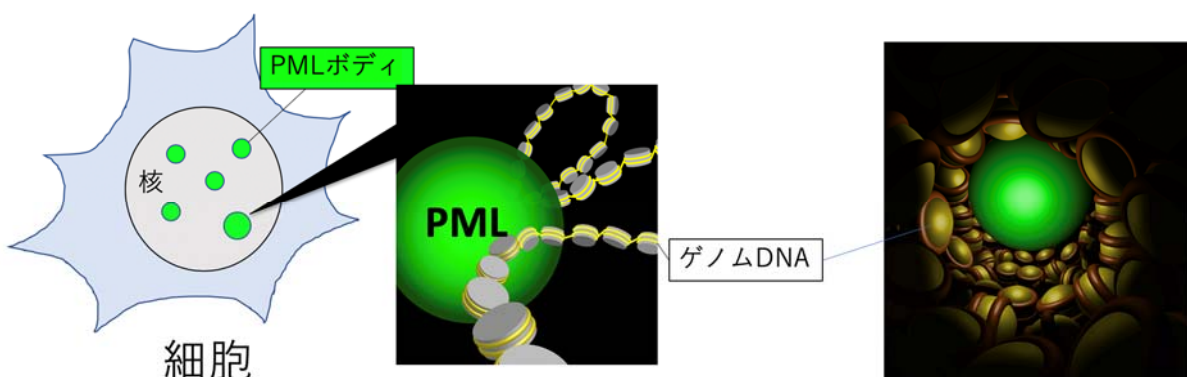


図1：PML ボディは細胞の核内にゲノム DNA と一緒に存在する球状の構造体

【研究の背景】

細胞の核には遺伝情報をコードするゲノム DNA の他に、PML タンパク質が凝集した PML ボディが存在します（図1）。PML ボディは、直径約1マイクロナノメー

トル (μm) の球状の構造体です。タピオカミルクティーで例えると、細胞核がカップ、ゲノム DNA がミルクティー、PML ボディはミルクティーにふかふか漂うタピオカのようなものです。これまでの研究から、PML ボディは、がん化、老化、抗ウイルス応答などのさまざまな生命現象に関与することが知られています。一方、PML ボディはゲノム DNA と共存しているにもかかわらず、ゲノム DNA への影響、特に遺伝子発現に関する機能は謎に包まれていました。その理由は、PML ボディが不溶性の構造体であり、既存の解析技術ではその機能を明らかにすることが困難であったためです。

【研究の成果】

本研究では、ALaP 法という新しい技術を開発することにより、PML ボディがその周辺に存在するゲノム DNA にどのような影響を与えているかを解析することに成功しました。その結果、PML ボディは Y 染色体に存在する特定の遺伝子を制御していることを発見しました。Y 染色体は、X 染色体と共に性染色体であり、雄のみが持つ染色体です。つまり、PML ボディは、オス特異的な遺伝子群を制御していることを見いだしました。Y 染色体と PML ボディは互いに寄り添うように存在することで、遺伝子発現が調整されていました。さらに、本研究グループはその仕組みを研究することで、DNA を化学修飾する酵素 (DNMT3A) が PML ボディから排除されることにより、Y 染色体の遺伝子が正常に機能することを明らかにしました (図 2)。本研究によって明らかになった PML ボディによる遺伝子制御の仕組みは、これまで考えられていた制御方法とは大きく異なるものであり、非常に興味深い研究成果です。

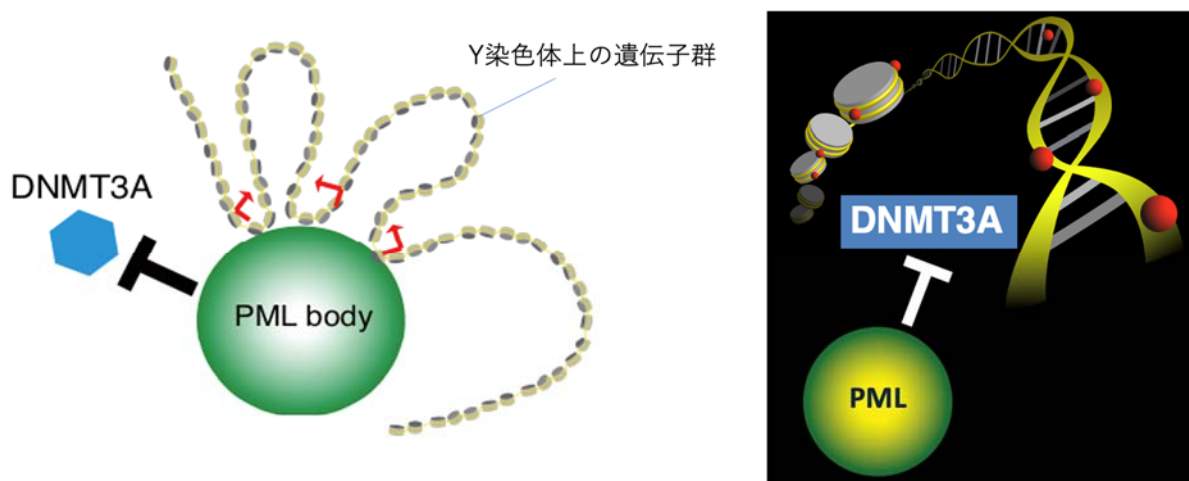


図 2 : PML ボディによる遺伝子制御

PML ボディは Y 染色体の遺伝子と寄り添うように存在し、遺伝子発現を制御している。特に、DNA メチル化酵素 DNMT3A を排除することにより、Y 染色体の遺伝子群が正常に働くように機能している。

【今後の展望】

PML ボディによる遺伝子制御に関しては、不明な点が多く残されています。今後の課題は、なぜ Y 染色体の遺伝子が PML ボディによって制御されているのか、さらにその生理学的意義を明らかにすることによって、PML が関与するさまざまな生命現象（がん化、老化、ウイルス応答など）の理解が進むことが期待されます。

【用語解説】

※1 PML ボディ

細胞核内に存在するタンパク質の集合体。PML タンパク質などのさまざまなタンパク質が凝集することによって形成されている。PML の機能として、がん化、細胞死、老化、抗ウイルス応答に関与することが知られている。PML ボディが遺伝子制御に関与するという報告はこれまでにあったが、そのメカニズムは全く明らかになっていなかった。PML ボディは不溶性の特徴を持つため、その解析が困難であり、PML ボディがどのように遺伝子制御に関与するのか、またどのような遺伝子とその標的となっているのかは謎に包まれていた。

※2 ALaP 法 (APEX-mediated chromatin Labeling and Purification)

通常、核内のタンパク質の機能解析には抗体を使ったクロマチン免疫沈降法が用いられるが、PML ボディは不溶性であるために、そのような従来法は適していなかった。そこで、PML の周辺を APEX というペルオキシダーゼ酵素を用いることによってラベルすることで、PML ボディと相互作用するゲノム DNA 領域を同定することができる ALaP 法を開発した。

【発表雑誌】

雑誌名： Molecular Cell

掲載日：2020年4月29日 米国東部標準時間 午前11時

論文タイトル： Genomic Profiling by ALaP-seq reveals transcriptional regulation by PML bodies through the DNMT3A exclusion

(ALAP-seq 法の解析によって明らかになった PML ボディによる転写制御機構)

著者： Misuzu Kurihara, Kagayaki Kato, Chiaki Sanbo, Shuji Shigenobu, Yasuyuki Ohkawa, Takeshi Fuchigami, Yusuke Miyanari

栗原美寿々、加藤輝、三宝千秋、重信秀治、大川恭行、淵上剛志、宮成悠介

DOI：10.1016/j.molcel.2020.04.004

【研究グループ】

本研究は、基礎生物学研究所および生命創成探究センター 核内ゲノム動態研究グループ（栗原美須々、三宝千秋、宮成悠介）、生物画像情報解析グループ（加藤輝）、基礎生物学研究所 生物機能解析センター（重信秀治）、九州大学（大川恭行）、長崎大

学（淵上剛志）の研究チームによる共同研究によって遂行されたものである。

【研究サポート】

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業、JST さきがけ研究、岡崎オリオンプロジェクト、富澤基金、武田科学振興財団、アステラス病態代謝研究会、中島記念国際交流財団の支援を受けて実施されました。

【本研究に関するお問い合わせ先】

金沢大学ナノ生命科学研究所

准教授 宮成 悠介

（旧所属：自然科学研究機構 基礎生物学研究所 および 生命創成探究センター）

TEL: 076-264-6711

E-mail: miyanari@staff.kanazawa-u.ac.jp

（テレワーク中につき、まずはメールにてご連絡ください。）

【報道担当】

基礎生物学研究所 広報室

TEL: 0564-55-7628

FAX: 0564-55-7597

E-mail: press@nibb.ac.jp

自然科学研究機構 生命創成探究センター 広報担当

TEL: 0564-59-5201

FAX: 0564-59-5202

E-mail: press@excells.orion.ac.jp

金沢大学 総務部 広報室 広報係

上沼 孝平（かみぬま たかひら）

TEL : 076-264-5024

E-mail : koho@adm.kanazawa-u.ac.jp