

令和6年2月16日

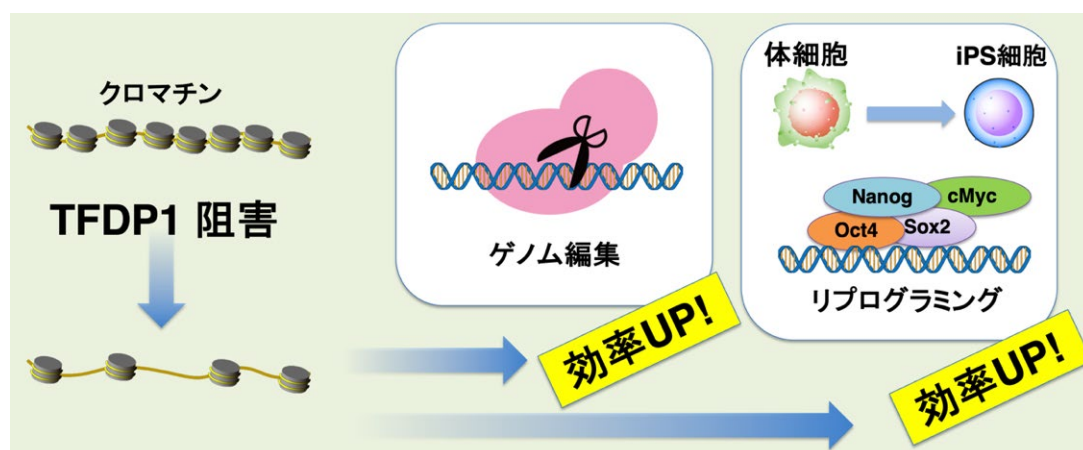
各報道機関文教担当記者 殿

## ゲノム DNA の機能を制御する遺伝子を発見 ～ゲノム編集や iPS リプログラミングに应用可能～

金沢大学ナノ生命科学研究所 (WPI-NanoLSI) /がん進展制御研究所の宮成悠介准教授、ナノ生命科学研究所 (WPI-NanoLSI) の田川綾子研究員、基礎生物学研究所/総合研究大学院大学生命科学研究科の石井智子博士課程学生 (研究当時) らの研究グループは、ゲノム DNA の機能制御に関与する遺伝子 TFDP1 を同定しました。さらに、TFDP1 の機能を阻害することで、ゲノム編集 (※1) や iPS 細胞リプログラミング (※2) の効率を上げることに成功しました。

本研究では、転写因子 TFDP1 がクロマチン (※3) 形成に必須なヒストンタンパク質の転写制御の中心的な役割を担っていることを見出しました。本研究成果は、遺伝子発現などのゲノム機能に関与するクロマチン構造がどのように制御されているのか、という生物学上の大きな謎の一つに答えるものです。また、TFDP1 を阻害することで、細胞内のクロマチン構造を人為的に操作するユニークな方法を樹立しました。**この技術は、ゲノム編集や iPS 細胞リプログラミングだけでなく、ワクチン開発や再生医療分野など幅広い研究分野に活用されることが期待されます。**

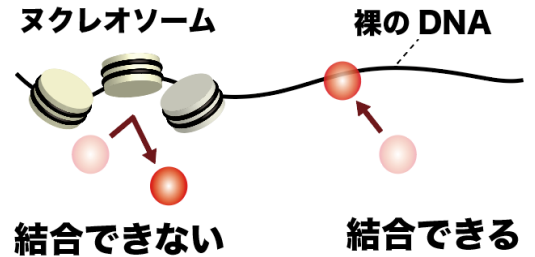
本研究成果は、2024年2月15日5時 (米国東部時間) に国際学術誌『Nature Genetics』のオンライン版に掲載されました。



## 【研究の背景】

ヒトのゲノム DNA の大部分は、ヒストンタンパク質群に巻き付いたヌクレオソーム（※3）と呼ばれる構造をとります。一方で、一部のゲノム領域はヌクレオソーム構造をとらず、裸の状態が存在します。裸の DNA 領域は、転写因子などのタンパク質が DNA に直接結合しやすい状態にあります。このような、タンパク質のゲノム DNA への結合（アクセス）のしやすさの度合いを、アクセシビリティと呼びます。ゲノム DNA へのアクセシビリティは、遺伝子発現や DNA 複製などのさまざまなゲノム機能を制御するための重要な働きをしています。そのため、アクセシビリティの異常は、がんを含める多様な疾患と結びついています。一方で、アクセシビリティを制御する分子メカニズムの全体像は未だに明らかになっておりません。そこで、本研究グループは、アクセシビリティの制御に関与する遺伝子群の探索を行いました。

## ゲノム DNA へのアクセシビリティ



## 【研究成果の概要】

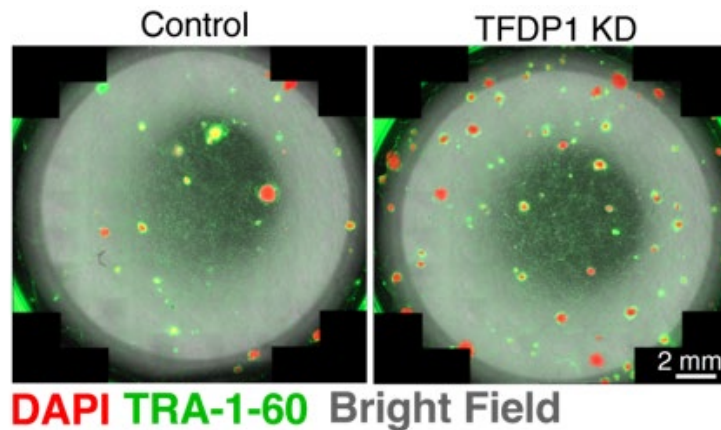
本研究では、CRISPR スクリーニングという手法を用いて、ヒトの全ての遺伝子を一個ずつ破壊し、アクセシビリティの制御に関与する遺伝子をスクリーニングしました。スクリーニングによって同定された遺伝子群の中でも、転写因子である TFDP1 を破壊すると、ゲノム全体のアクセシビリティが顕著に上昇することを見出しました。TFDP1 は古くから研究が進められていた転写因子ですが、アクセシビリティに関与することを発見したことは本研究が初めてであり、非常に驚きでした。TFDP1 によるアクセシビリティ制御の分子メカニズムを研究する過程で、TFDP1 がヌクレオソームの構成因子であるヒストンタンパク質群の転写調節に深く関与していることを見出しました。TFDP1 の機能を阻害すると、ヒストンタンパク質の発現量が低下し、ヌクレオソームの量も低下します。それに伴い、裸のゲノム DNA 領域の割合が増えるため、ゲノム全体のアクセシビリティが上昇します。

さらに本研究グループは、TFDP1 阻害によるアクセシビリティ上昇というユニークな現象を技術展開できないかと考えました。CRISPR/Cas9 を用いたゲノム編集および山中因子を用いた iPS 細胞リプログラミングには、Cas9 や山中因子などの DNA 結合タンパク質が、細胞内のゲノム DNA にアクセスする必要があります。しかしながら、ほとんどのゲノム領域はヌクレオソームで覆われているためアクセシビリティが低く、そのことがゲノム編集やリプログラミングを妨げる原因の一つでした。本研究グループは、TFDP1 を阻害した細胞では、ゲノム DNA へのアクセシビリティが上昇しているため、Cas9 や Oct4 などのタンパク質が効率よくゲノム DNA にアクセスできることを発見しました。その結果、ゲノム編集および iPS 細胞の作成効率を上げることに成功しました。

## 【今後の展開】

本研究では、ゲノム DNA のアクセシビリティが細胞内でどのように制御されているのか、という大きな謎の一端を明らかにすることができました。今後研究を進展させることで、ゲノム DNA の制御機構の分子メカニズムだけでなく、アクセシビリティの異常によって引き起こされるさまざまな疾患の原因究明につながると予想されます。さらに、TFDP1 阻害のように、アクセシビリティを人為的に操作する技術は、ゲノム編集や iPS リプログラミングだけでなく、ワクチン開発や再生医療分野をはじめ幅広い研究分野への応用展開

にもつながることが期待されます。



体細胞リプログラミングによって作製された iPS 細胞コロニーの光学顕微鏡写真

TFDP1 を阻害（右）することにより，リプログラミング効率が上昇するため iPS 細胞のコロニー数が比較対象（左）と比べて増える。© 2024 Ishii, et al., Nature Genetics

### 【用語解説】

#### ※1 ゲノム編集

酵素の「はさみ」を使って任意のゲノム DNA を切断し，DNA 配列を書き換える技術のこと。特に，CRISPR/Cas9 システムなどのゲノム編集技術は，細胞内のゲノム DNA に Cas9 ヌクレアーゼが結合し，標的となる DNA 配列を切断することによって達成されます。Cas9 のゲノム DNA への結合は，ヌクレオソーム構造によって阻害されるため，ゲノム編集の効率を下げの一因と考えられていました。一方，裸の DNA には Cas9 が結合しやすいことが知られています。つまり，アクセシビリティが高い状態のゲノム DNA は，ゲノム編集の効率を上げると考えられます。

#### ※2 iPS 細胞リプログラミング

山中因子と呼ばれる 4 種類の転写因子（Oct4/Sox2/Klf4/cMyc）を体細胞内で発現させることで，その細胞の性質をリプログラミングし，多能性幹細胞である iPS 細胞を作製することができます。一方，iPS 細胞の作製効率はいまだに低く，その原因の一つが山中因子のゲノム DNA への結合効率が低いためであると報告されています。本研究では，体細胞のアクセシビリティを人為的に上げることによって，山中因子のゲノム DNA への結合が促進され，iPS 細胞の作製効率が上昇することを報告しました。

#### ※3 ヌクレオソームとクロマチン

ゲノム DNA は，ヒストンタンパク質の複合体に巻き付くことによってヌクレオソームを形成します。ヌクレオソームが数珠状に連なった状態をクロマチン構造と呼びます。ヌクレオソーム状態にない裸のゲノム DNA は，転写因子などが結合しやすく，アクセシビリティが高い状態にあります。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業(16H06279 (PAGS), 22H04925 (PAGS), 18H04722, 22H04688, and 21H04765), 科学技術振興機構(JST)戦略的創造研究推進事業さきがけ (PRESTO, JPMJPR14FD), 武田科学振興財団, 細胞科学研究財団, 持田記念医学薬学振興財団, キヤノン財団, 内藤記念科学振興財団, 大隅基礎科学創成財団, 文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI) の支援を受けました。

## 【掲載論文】

雑誌名 : *Nature Genetics*

論文名: Genome-wide ATAC-seq screening identifies TFDP1 as a modulator of global chromatin accessibility

(網羅的な ATAC-seq スクリーニングによるクロマチンアクセシビリティ調節因子 TFDP1 の同定)

著者名: Satoko Ishii, Taishi Kakizuka, Sung-Joon Park, Ayako Tagawa, Chiaki Sanbo, Hideyuki Tanabe, Yasuyuki Ohkawa, Mahito Nakanishi, Kenta Nakai, Yusuke Miyanari

(石井智子, 垣塚太志, 朴 聖俊, 田川綾子, 三宝千秋, 田辺 秀之, 大川 恭行, 中西 真人, 中井 謙太, 宮成悠介)

掲載日時 : 2024 年 2 月 15 日 5 時 (米国東部時間) にオンライン版に掲載

DOI : 10.1038/s41588-024-01658-1

URL : <https://www.nature.com/articles/s41588-024-01658-1>

---

## 【本件に関するお問い合わせ先】

### ■研究内容に関すること

金沢大学ナノ生命科学研究所／がん進展制御研究所 准教授

宮成 悠介 (みやなり ゆうすけ)

TEL : 076-234-4571

E-mail : [miyanari@staff.kanazawa-u.ac.jp](mailto:miyanari@staff.kanazawa-u.ac.jp)

### ■広報担当

金沢大学ナノ生命科学研究所事務室

米田 洋恵 (よねだ ひろえ)

西村 公恵 (にしむら きみえ)

TEL : 076-234-4555

E-mail : [nanolsi-office@adm.kanazawa-u.ac.jp](mailto:nanolsi-office@adm.kanazawa-u.ac.jp)

基礎生物学研究所広報室

倉田 智子 (くらた ともこ)

TEL : 0564-55-7628

FAX : 0564-55-7597

E-mail : [press@nibb.ac.jp](mailto:press@nibb.ac.jp)