

細胞が遺伝子の数を数えて維持する仕組みを解明

発表者：

飯田 哲史（東京大学定量生命科学研究所 ゲノム再生研究分野 助教）
小林 武彦（東京大学定量生命科学研究所 ゲノム再生研究分野 教授）

雑誌名：「Molecular Cell」

日本時間 1月4日（金）午前1時（米国東部時間：1月3日（木）午前11時）

発表のポイント：

- ◆本研究成果は、細胞が遺伝子のコピー数を数え安定数を維持する仕組みを持っていることを初めて明らかにしました。
- ◆タンパク質合成に多量に必要なリボゾーム RNA 遺伝子のコピー数を数える因子 UAF を発見し、減少したリボゾーム RNA 遺伝子のコピー数を適正なコピー数に回復する長寿遺伝子 *SIR2* を介した機構を明らかにしました。
- ◆リボゾーム RNA 遺伝子を安定に維持する仕組みは、細胞の機能を正常に保つ上で最も基本的なメカニズムの1つであり、今後細胞の老化やがん化の解明につながると期待されます。

発表概要：

私たちヒトを含めた生物の細胞は、さまざまなタンパク質を合成することで細胞の機能を維持しています。そのためタンパク質合成を担うリボゾーム（注1）を大量に安定供給することは、全ての細胞にとって非常に重要です。それには、同じ遺伝子が多数連なった反復遺伝子であるリボゾーム RNA 遺伝子が（注2、3）、安定に保持される必要があります。しかし、減少しやすい性質を持った反復遺伝子のコピー数を、細胞がどのように一定に保っているのかは長い間謎でした。

今回、東京大学定量生命科学研究所の飯田哲史助教と小林武彦教授は、長寿遺伝子として知られヒトにも存在する *Sir2* タンパク質の量がリボゾーム RNA 遺伝子のコピー数に応答して変化する点に着目し、その発現調節機構を詳細に解析しました。その結果、UAF という因子がリボゾーム RNA 遺伝子のコピー数を数える機能を持っていること、減少したコピー数を適正な数に回復するのに UAF と *Sir2* が機能していることが明らかとなりました。

今回我々は細胞が遺伝子のコピー数を数え調節する仕組みを持っていることを初めて発見しました。特にリボゾーム RNA 遺伝子のコピー数の変動は、老化やがん化と関係があり、本研究成果は、それらの予防や治療につながる基礎研究となります。

発表内容：

私たち生物の細胞は、DNA 上のさまざまな遺伝子から RNA を合成しその情報を翻訳してタンパク質を合成することで細胞の機能を発揮しています。そのタンパク質合成を支えるのは、タンパク質合成を担う大量のリボゾームです。リボゾームは、70 種以上のタンパク質と 4 種類のリボゾーム RNA から構成されますが、多量のリボゾーム RNA の供給には、リボゾーム RNA 遺伝子が多数の連なった反復（リピート）遺伝子として安定に保持される必要があります。しかし、リピート遺伝子は、DNA に起きた損傷（切断など）を修復する際に、別のコピー

ーとの間で組換えが起こりコピーを失いやすい性質を持っており、生物の細胞がどのように種固有のリボゾーム RNA 遺伝子のコピー数（注 4）を保っているのかは長い間謎でした。

リボゾーム RNA 遺伝子のリピートでは、RNA ポリメラーゼ I と呼ばれるリボゾーム RNA 合成専用の強い活性を持った RNA 合成酵素が RNA の合成を行なっています。通常、多数存在するリボゾーム RNA 遺伝子のうち、約半数からリボゾーム RNA を合成し残りの半数は予備として保持されています。もし、リボゾーム RNA 遺伝子のコピー数が減少してしまった場合でも、RNA 合成を行うリボゾーム RNA 遺伝子の割合や 1 コピーあたりの RNA ポリメラーゼ I の密度を上げることで、リボゾームの安定供給を維持します。同時に細胞は、細胞分裂を繰り返すなかで、本来維持すべきコピー数まで、遺伝子増幅機構（注 5）を利用してコピー数を徐々に回復します（図 1）。そのため、細胞にはリボゾーム RNA 遺伝子の数を数える仕組みと適正なコピー数まで回復した時に増幅をやめて一定数を維持する機構が存在するのではないかと考えられてきました。

真核生物のモデル生物である出芽酵母は、リボゾーム RNA 遺伝子が約 150 コピー連続した繰り返し（リピート）構造を有しています。通常、150 コピーのリボゾーム RNA 遺伝子のリピートは、長寿遺伝子として知られヒトにも存在する Sir2 タンパク質によって、リピート内の増幅組換え機構が抑えられ一定に保たれています。今回、本研究グループは、*SIR2* 遺伝子の発現がリボゾーム RNA 遺伝子のコピー数の減少に応じて抑制されていることに着目し、コピー数を感知する仕組みを解析しました。その結果、UAF という因子がリボゾーム RNA 遺伝子のコピー数を数える役割を持っており、そのコピー数の減少に応じて Sir2 の量を抑える機能を持っていることを明らかにしました。UAF は、リボゾーム RNA 遺伝子の転写活性化因子で転写開始領域（プロモーター）に結合して転写を促進する機能が知られていました。リボゾーム RNA 遺伝子のコピー数が減少すると、それまで結合していた UAF が、結合相手を失い、余った分が *SIR2* 遺伝子のプロモーター領域に移動することで Sir2 の発現量を抑えていることが判りました。Sir2 の量が減少することで、それまで抑えられていたリボゾーム RNA 遺伝子の遺伝子増幅機構が“ON”となり、コピー数の回復が促されます。コピー数が十分に回復すると、今度は、UAF が *SIR2* 遺伝子からリボゾーム RNA 遺伝子に再び移動し、*SIR2* 遺伝子の抑制が解除され、十分な量の Sir2 が供給されるようになり、それらがリボゾーム RNA 遺伝子の増幅機構を停止して、コピー数が一定に保たれるようになります（図 2）。

本研究成果は、細胞がリボゾーム RNA 遺伝子のコピーを数え必要数を安定に維持する仕組みを持っていることを示した初めての例であり、細胞の機能を正常に維持する基本メカニズムの 1 つを解明しました。老化やがん化にともないリボゾーム RNA 遺伝子のコピー数が変動することが知られており、本研究成果は、将来的にはこれらの予防と治療に繋がる研究と期待されます。

発表雑誌：

雑誌名：Molecular Cell

論文タイトル：RNA polymerase I activators count and adjust ribosomal RNA gene copy number

著者：Tetsushi Iida* and Takehiko Kobayashi*

問い合わせ先：

東京大学定量生命科学研究所 ゲノム再生研究分野
教授 小林 武彦（こばやし たけひこ）

東京大学定量生命科学研究所 ゲノム再生研究分野
助教 飯田 哲史 (いいた てつし)

用語解説：

(注1) リボゾーム：タンパク質をコードする遺伝子領域から合成されたメッセンジャー RNA の遺伝情報を読み取ってタンパク質へ変換する粒子。ヒトなどの真核生物では、70 種類を超えるタンパク質と 4 種類のリボゾーム RNA からなります。

(注2) RNA：ribonucleic acid の略で、アール・エヌ・エーと読みます。アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、ウラシル(U)の塩基を持った核酸から構成される鎖状の分子。染色体を構成する長い DNA[deoxy-ribonucleic acid. アデニン(A)、グアニン(G)、シトシン(C)、ウラシル(T)からなる核酸で一般的には二本鎖で存在する]の遺伝子領域を鋳型に合成され、一般的に一本鎖です。

(注3) リボゾーム RNA 遺伝子：リボゾームを構成する 4 種の RNA をコードする遺伝子。4 種のリボゾーム RNA のうち、3 種は 1 つの遺伝子から 1 本の RNA として合成された後、3 つに切断されてリボゾームに取り込まれます。

(注4) 各生物に固有のコピー数：リボゾーム RNA 遺伝子のコピー数は、生物種でおおよその安定なコピー数があります (ヒト:350 コピー、出芽酵母:150 コピー、大腸菌:7 コピー)。

(注5) 遺伝子増幅機構：DNA 複製時にその複製が中断される場所があり、そこで DNA の二本鎖切断が生じます (図 1)。その修復を利用して遺伝子のコピー数を増やす機構。切断された二本鎖 DNA が姉妹染色分体を鋳型として修復される際、リピート遺伝子領域では、同一配列が複数存在することから本来対となる配列ではなく、ずれた位置の同一配列を鋳型にして修復することが起こり、同じコピーを 2 度複製することでコピー数の増加が起こります。

添付資料：

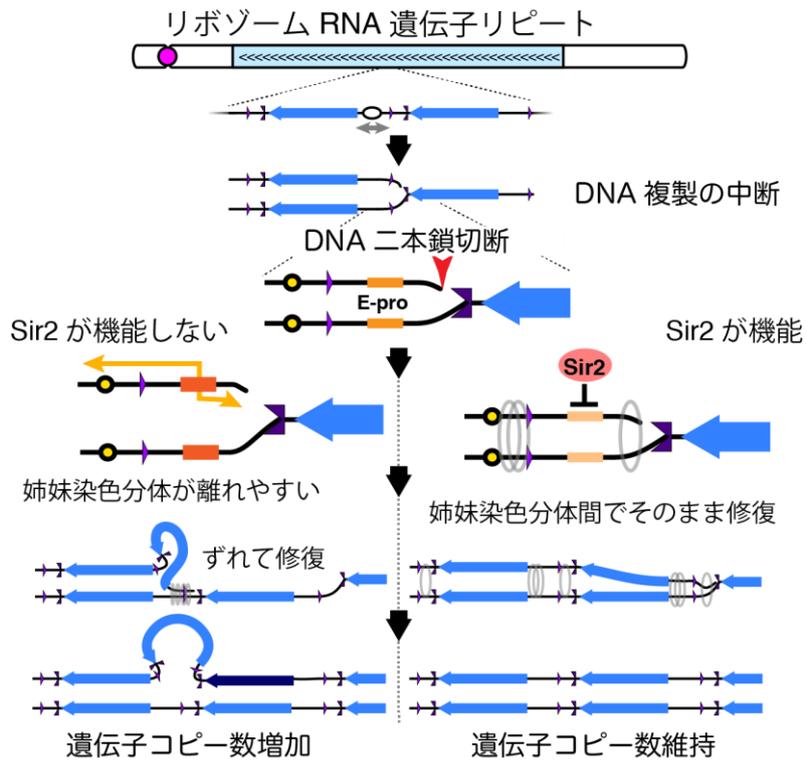


図 1. リボゾーム RNA 遺伝子増幅機構。DNA 複製が中断される場所でしばしば生じる DNA の二本鎖切断の修復を利用して遺伝子増幅が行われる。Sir2 が機能せず、姉妹染色分体が離れやすい状態で二本鎖 DNA 切断が生じると（図左）、同一遺伝子が離れた位置の同一配列を鋳型にした修復が行われ、同じコピーを 2 度複製することでコピー数の増加が起こる。

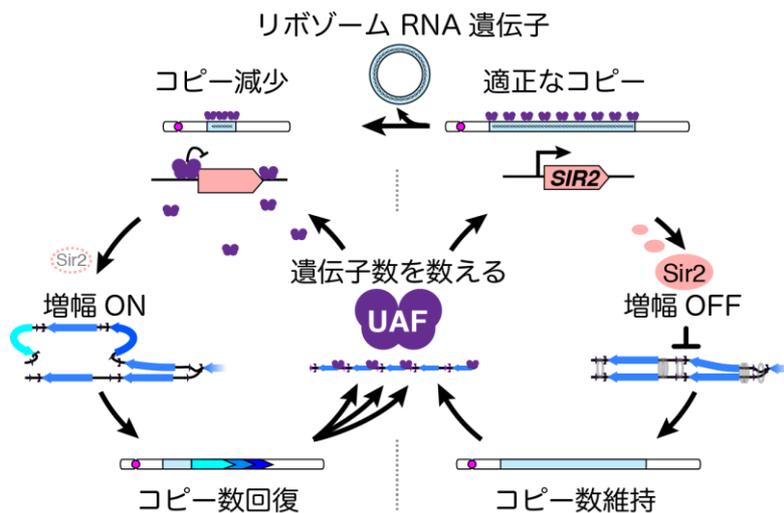


図 2. リボゾーム遺伝子の適正なコピー数を維持する機構。リボゾーム遺伝子リピート（水色～青）が減少すると（図左）、リボゾーム遺伝子に結合しコピー数を数えていた UAF が余り、*SIR2* 遺伝子に結合し Sir2 タンパク質の発現量を抑える。Sir2 の量が減少し、リボゾーム遺伝子増幅機構が ON となると、コピー数の回復が促される。UAF が結合するリボゾーム遺伝子が適正なコピー数となり（図右）、Sir2 タンパク質が十分発現するようになると、リボゾーム遺伝子増幅機構が抑えられ適正なコピー数を維持するようになる。