

「老化と若返りの鍵を握る遺伝子」は、自ら病院を訪れ、治療を受ける ～リボソーム RNA 遺伝子の核膜孔への移動を発見～

研究者：

堀籠 智洋（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：「PLOS Genetics」

研究成果のポイント：

- ◆DNA 二本鎖切断を受けたリボソーム RNA 遺伝子（rDNA）が、核内を移動して核膜孔と結合することにより安定に維持されていることを明らかにした。
- ◆損傷を受けた rDNA が修復される場所まで自らダイナミックに移動することを示した、考え方を大きく転換させる発見である（動的 rDNA モデル）。
- ◆rDNA の安定化は細胞の老化を抑制することが知られており、本研究成果が細胞老化と若返りの機構解明に寄与することが期待される。

研究成果の概要：

地球上のすべての生物が持つリボソーム RNA 遺伝子（rDNA 注 1）は巨大な反復配列（注 2）を形成しており、DNA 二本鎖切断（注 3）を受けると容易にコピー数が増減してしまう不安定な性質を持っています。この rDNA 不安定化は細胞老化の原因の一つであることが知られており、rDNA の安定維持機構の理解はとても重要です。

今回、東京大学定量生命科学研究所の堀籠智洋助教、小林武彦教授らの研究チームは DNA 二本鎖切断を受けた rDNA が核辺縁まで移動して、核膜孔複合体（注 4）に結合することを発見しました。この移動と結合が失われると rDNA が不安定になったことから、核膜孔結合が rDNA 不安定化の抑制に重要な役割を果たしていると考えられます。

このような核膜への移動は、負傷した人が病院を訪れる様子とよく似ています（図 1）。現場で処置できないような傷を負った rDNA は、自ら動いて病院を訪れます。『核膜孔病院』では rDNA を修復して安定化させる治療が行われていますが、これはすなわち老化を抑制するアンチエイジング治療でもあります。本研究で明らかとなった核膜孔への移動による rDNA 安定化の理解が、細胞の老化と若返りの機構の解明に寄与することが期待されます。

研究成果の内容：

リボソームは、メッセンジャー RNA から遺伝情報を読み取ってタンパク質を合成する巨大なタンパク質-RNA 複合体です。出芽酵母を例にとると、リボソームは 4 種のリボソーム RNA と 79 種のリボソームタンパク質により構成され、約 200 種のリボソーム生合成調節タンパク質群の働きによって主に核小体（注 5）で組み立てられています。活発に増殖している細胞ではこの巨大な複合体が毎分新たに 2,000 個も合成されており、ひとつの細胞には約 20 万個のリボソームが存在すると考えられています。このように膨大なリボソーム生合成の需要

に应えるため、リボソーム RNA 遺伝子 (rDNA) は 12 番染色体上に約 150 コピーが直列に並んだ巨大な反復遺伝子クラスターを形成しています。一方で rDNA は二本鎖切断を受けたときに別のコピーとの組換えを好発し、容易に失われてしまうという不安定な性質を持っています。近年の研究により rDNA の不安定化が細胞を老化させて寿命を短縮させること、逆に安定化させると寿命が伸長することが示されており、rDNA の安定維持機構の理解はとても重要な研究課題となっています。

今回、東京大学定量生命科学研究所の堀籠智洋助教、小林武彦教授、東京大学大学院理学系研究科の大木孝将大学院生 (当時)、総合研究大学院大学の鶴之沢絵里大学院生 (当時) の研究チームは rDNA の核内動態を解析し、そのダイナミックな局在変化をとらえることに成功しました。rDNA に 1 箇所だけ DNA 二本鎖切断を引き起こすことのできる酵母株を用いた解析などにより、損傷 rDNA が自ら核辺縁まで移動して、核膜孔に結合することが明らかになりました (図 2)。核膜への移動と結合が失われると rDNA が不安定になったことから、核膜孔結合が rDNA 不安定化の抑制に重要な役割を果たしていると考えられます。これまでの教科書的な修復モデルでは、rDNA はじっと動かず、修復と安定化に必要な因子のほうが運ばれてくると考えられてきました (静的 rDNA モデル)。本研究成果は、損傷を受けた rDNA が修復される場所まで自らダイナミックに移動することを示した、考え方を大きく転換させる発見といえます (動的 rDNA モデル)。

今回の発見などにより、損傷を受けた rDNA が核内で位置を変えながら多層的に修復される機構の全容が明らかになってきました (図 1)。通常、損傷を受けた rDNA は相同組換え非依存的な機構により修復されます (図 1-1)。しかし核小体には無傷の rDNA も多数存在しており、コピー間の組み換えとそれによる rDNA の脱落の危険性が存在します。そのような二次被害を避けるため、相同組換えが必要な場合には損傷 rDNA が核小体から脱出して修復を受けることが知られています (図 1-2)。さらにここでも修復が出来なかった場合に、rDNA は核膜まで移動して修復されるのだと考えられます (図 1-3)。このような空間的に隔てられた多層的な修復機構の存在により、「老化と若返りの鍵を握る遺伝子」である rDNA が安定的に維持されているのだと考えられます。

興味深いことに出芽酵母の細胞分裂では、母細胞に不安定な rDNA が蓄積して老化が進み、逆に娘細胞では rDNA が安定化されて寿命がリセットされる、という不等分裂がみられます。つまり細胞分裂を介して老化と若返りの現象が同時に発生するのです。本研究で明らかとなった rDNA の核膜結合とそれによる安定化という知見は、今後このような老化と若返りの機構解明に寄与するのではないかと期待されます。

掲載雑誌：

雑誌名：「PLOS Genetics」

論文タイトル：Ribosomal RNA gene repeats associate with the nuclear pore complex for maintenance after DNA damage.

著者：*Chihiro Horigome, *Eri Unozawa, Takamasa Ooki, Takehiko Kobayashi (* equal contribution)

出版日：2019 年 4 月 18 日

巻(号)：15 ページ番号：e1008103

DOI 番号 : 10.1371/journal.pgen.1008103

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 堀籠 智洋 (ほりごめ ちひろ)

用語解説 :

注 1 「リボソーム RNA 遺伝子 (rDNA) 」

リボソームは、遺伝情報を読み取ってタンパク質を合成する巨大な分子機械。リボソーム RNA 遺伝子 (rDNA) は、リボソームの構成因子であるリボソーム RNA をコードする遺伝子。rDNA は通常多コピーで存在しており、特に真核生物では染色体上に巨大な反復配列を形成している (後述)。酵母の場合 150 コピー、ヒトの細胞だと 700 コピーほど存在する。

注 2 「反復配列」

生物のゲノム DNA 配列で、同じ配列が反復して並んでいるものをいう。このなかでもリボソーム RNA 遺伝子のように同じ配列が同じ向きに直列に繰り返されたものを、タンデムリピート (縦列反復配列) という。

注 3 「DNA 二本鎖切断」

DNA (デオキシリボ核酸) は二本のポリヌクレオチド鎖が反平行に配向した構造をとり、右巻き二重らせんを形成している。この二重らせんの両方の鎖が切れる損傷を DNA 二本鎖切断という。DNA 複製などに伴う内因性要因と、電離放射線やがん化学療法剤などによって誘発される外因性要因により引き起こされる。ゲノムの不安定化や細胞のがん化、細胞死にいたる可能性をもつ重篤な DNA 損傷である。

注 4 「核膜孔複合体」

真核生物の核膜を貫通し、核と細胞質を連絡して物質輸送を行うための穴を核膜孔という。核膜孔に存在する核膜孔複合体は、8 個のサブユニットが回転対称に配置された巨大なタンパク質複合体である。近傍には DNA 損傷修復やタンパク質分解に関わるタンパク質などが局在することが知られている。

注 5 「核小体」

リボソーム生合成の場。200 年以上前にはすでに顕微鏡学者らにより観察され、最も古くから知られている核内構造。rDNA からのリボソーム RNA の転写に依存して形成されるため、rDNA 反復配列は通常この中に存在する。

添付資料：

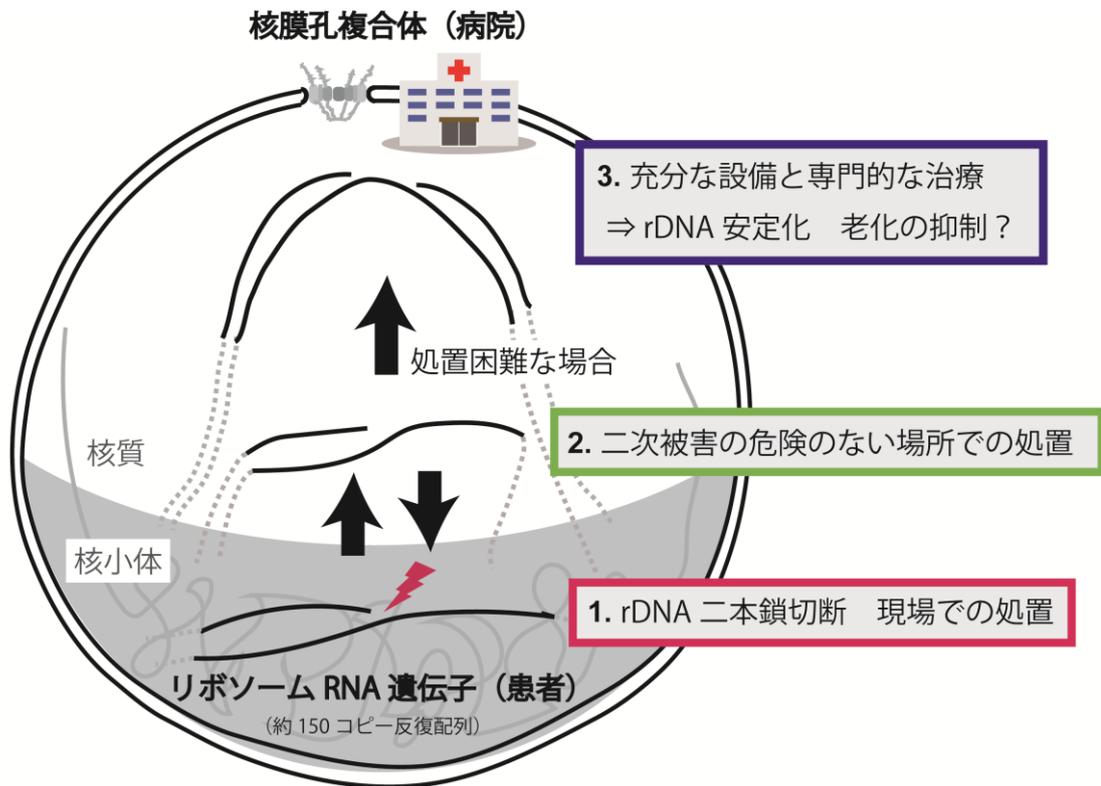


図 1. リボソーム RNA 遺伝子は核膜へ移動し、安定に保たれる

(1) DNA 二本鎖切断を受けたリボソーム RNA 遺伝子 (rDNA) は、相同組換え非依存的な方法で修復される。(2) 相同組換えが必要な場合、無傷の rDNA との組換えを避けるため核小体から核質へと移動して修復される。(3) これらの修復が困難な場合、rDNA は核膜まで移動して核膜孔と結合して修復され、安定化される。このような移動は、負傷した人 (患者) が現場で処置を受けたり病院を訪れたりする様子と似ている。

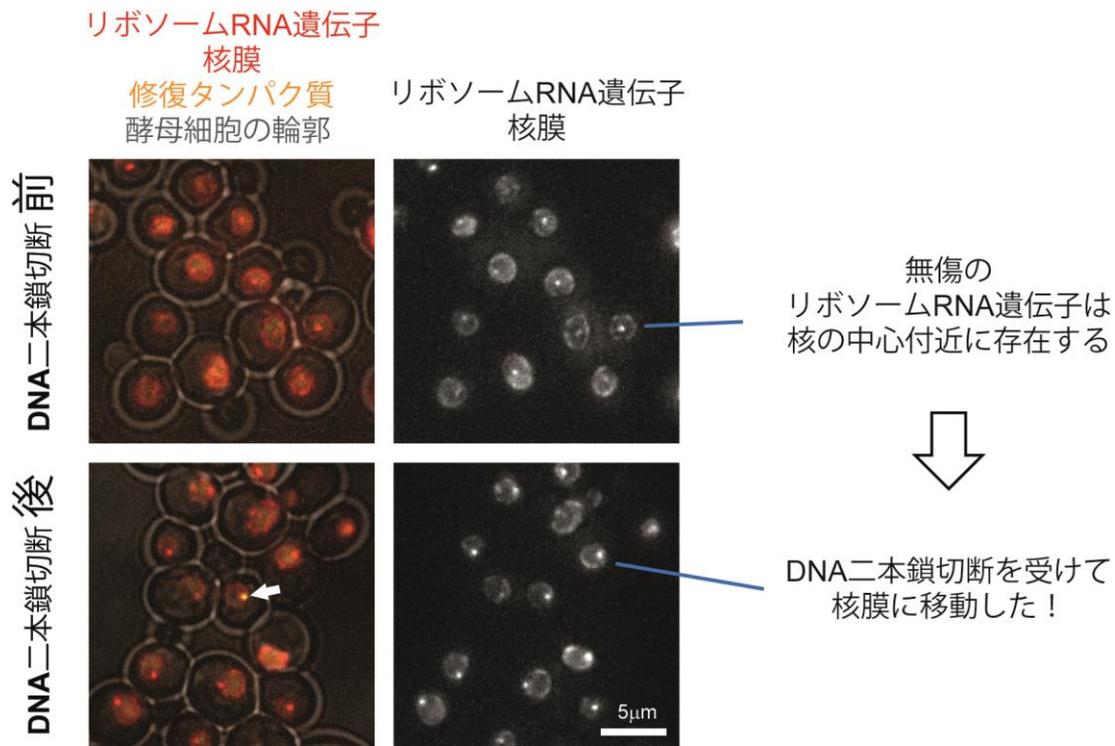


図 2. DNA 二本鎖切断を受けたリボソーム RNA 遺伝子が核膜へ移動する様子

上段：無傷の rDNA（図中、点の部分）は核（リング）の中心付近に存在する。下段：DNA 二本鎖切断を受けた rDNA は核膜（リングの縁）まで移動する。一部の細胞では切断部分に修復タンパク質が集まってきている（矢印）。