



分野：生命科学・医学系

キーワード：セントロメア、転写、DNA 組換え、染色体異常、ADR ループ、SDGs

＼活発な転写が要因！／ 転写が染色体異常を起こすメカニズムを発見 —セントロメア領域で染色体異常が起こるしくみ—

【研究成果のポイント】

- ◆ 染色体のセントロメア領域で**転写が活発に起きると**、RNA が鋳型 DNA と安定結合して R ループが蓄積し、組換え酵素 Rad52 蛋白が R ループを ADR ループに変換することで**染色体異常を起こす**ことを発見。
- ◆ ヘテロクロマチンによる転写制御は染色体異常の抑制に重要だが、セントロメア領域の転写が染色体異常を引き起こす分子メカニズムは不明であった。
- ◆ **染色体異常が多発するガンなどの遺伝性疾患の治療法に対する新たなアプローチ**に期待。

❖ 概要

大阪大学大学院理学研究科の XU Ran さん(博士後期課程)と中川拓郎教授(全学教育推進機構)らの研究グループは、大阪大学微生物病研究所の元岡大祐講師、東京科学大学総合研究院細胞制御工学研究センターの岩崎博史教授、坪内英生助教との共同研究により、**染色体のセントロメア領域^{※1}の転写が染色体異常^{※2}を起こす分子メカニズムを明らかにしました。**

染色体のセントロメア領域は、高度に凝縮したヘテロクロマチン構造を形成することで転写が起こりません。このヘテロクロマチンによる転写阻害は染色体異常の発生を抑制します。よって、ヘテロクロマチンが正常に形成されない変異株では、セントロメア領域で転写が起きることで染色体異常が引き起こされます。染色体異常は細胞死やガンなどの遺伝性疾患の原因となりますが、セントロメア領域の転写が染色体異常を起こす分子メカニズムは解明されていません。

今回、研究グループは、分裂酵母^{※3}を用いて DNA:RNA クロマチン免疫沈降(DRIP)を行いました。その結果、セントロメア領域では転写の進行停止(Pause)、後退(Backtrack)、再開(Restart)が繰り返

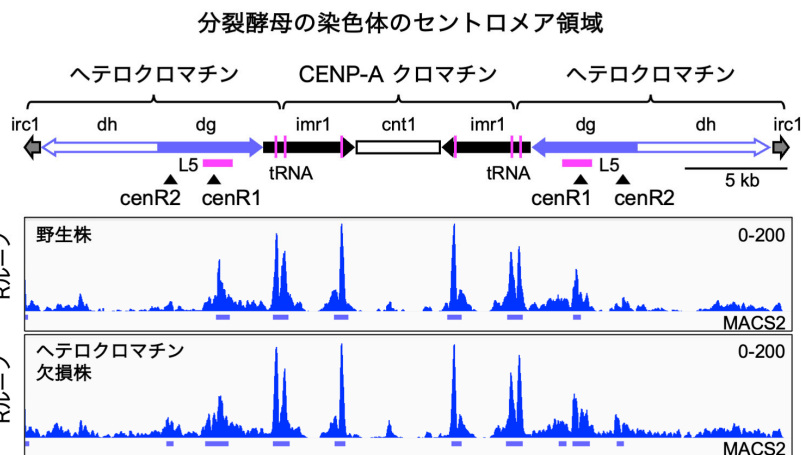


図1. DRIP-Seq 法による R ループの検出

される転写の PBR サイクルにより RNA が DNA と安定結合した R ループ^{※4}が蓄積することを明らかにしました(図1)。また、精製 Rad52 蛋白と人工合成した R ループを用いた生化学実験により、Rad52 蛋白が R ループと相補的な 1 本鎖 DNA との結合を促進して新規中間体 ADR ループ^{※5}を形成することで(図2)、染色体異常を引き起こすことを明らかにしました(図3)。

本研究の成果により、R ループの形成機構、また、R ループによる染色体異常の発生機構が解明されました(図3)。ADR ループの形成を制御することで、染色体異常が多発するガンなどの遺伝性疾患の治療に新たな可能性が見出されました。

本研究成果は、国際科学誌「Nucleic Acids Research」に、1 月 13 日(火)9 時 01 分(日本時間)に公開されました。

【大学院生 XU Ran さんのコメント】

分裂酵母のさまざまな変異株を用いて DRIP 解析を行った結果、当初、予想していなかった「転写の PBR サイクルが R ループを形成する」ことを発見できました。また、「組換え酵素 Rad52 が ADR ループを形成する」ことも世界で初めて証明できました。

転写が進行停止してしまったとき、転写を中止することも頑張って再開することもあります。今回、転写の停止、後退、再開を繰り返す PBR サイクルが染色体異常を引き起こすことが明らかになりました。「転写はがんばり過ぎない」ことも、時には大切なのかも知れません。

❖ 研究の背景

染色体のセントロメア領域では転写が起きると染色体異常が発生します。染色体異常は細胞死やガンなどの遺伝性疾患の原因となります。しかし、どのようにしてセントロメア領域の転写が染色体異常を起こすのかは明らかになっていませんでした。

❖ 研究の内容

研究グループは、DNA:RNA ハイブリッドに特異的に結合する S9.6 抗体を利用して DNA:RNA クロマチン免疫沈降(DRIP)を行いました。その結果、分裂酵母では、セントロメア領域で転写の PBR サイクルが起きると R ループが蓄積し、この R ループの蓄積が染色体異常を引き起こすことを明らかにしました(図1)。

分裂酵母の変異株を用いた遺伝学的解析により、組換え酵素 Rad52 が R ループによる染色体異常の発生に関与することを明らかにしました。精製 Rad52 蛋白と人工合成した R ループを用いた生化学的解析により、Rad52 蛋白が R ループと相補的な 1 本鎖 DNA の結合(アニーリング)を促進することで、今回新たに検出した中間体 Annealing-induced DNA-RNA loop (ADR ループ)を形成することを発見しました(図2)。

セントロメア領域の DNA 反復配列

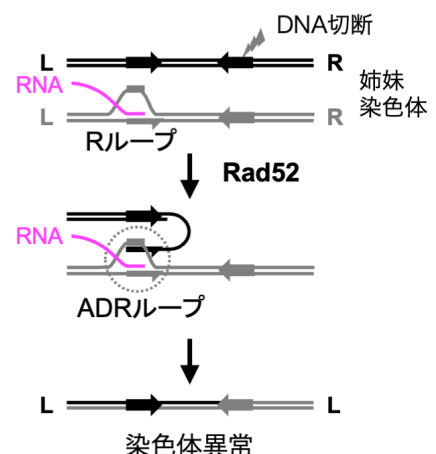


図 2. Rad52 蛋白による ADR ループの形成

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究成果により、転写の PBR サイクルと ADR ループ形成により染色体異常が起きることが明らかになりました(図3)。R ループは染色体異常などのゲノム不安定化を誘導するだけでなく、生理的に重要な転写を調節する役割も報告されています。今後、本研究により発見した ADR ループの物理的また機能的特徴をより詳細に解析することで、セントロメア反復配列を介した染色体異常の発生メカニズムが解明されることが期待されます。また、染色体異常が多発するガンなどの遺伝性疾患の新たな治療法の開発が期待されます。

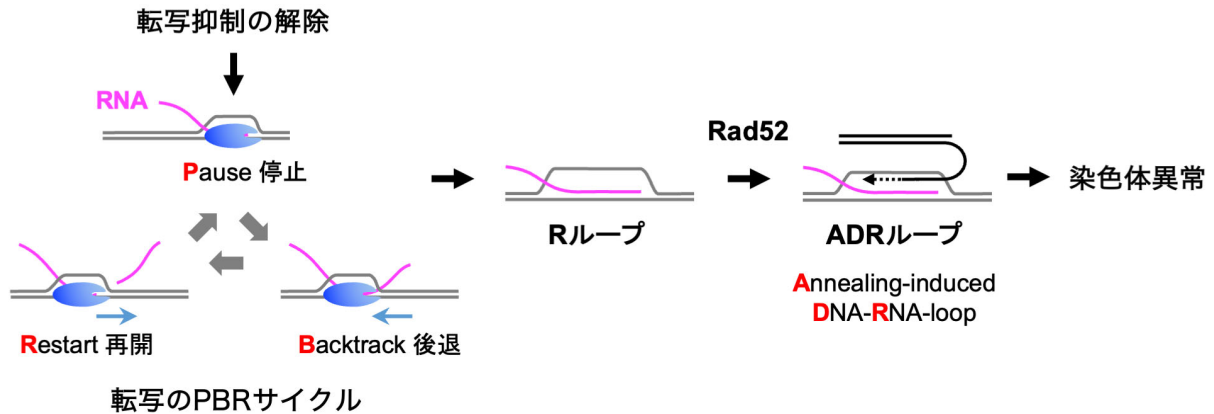


図3. セントロメア領域における転写の PBR サイクルによる R ループの形成と Rad52による ADR ループ形成が染色体異常を引き起こす

❖ 特記事項

本研究成果は、2026 年1月 13 日(火)9 時 01 分(日本時間)に国際科学誌「Nucleic Acids Research」(オンライン)に掲載されました。

タイトル: “Transcriptional PBR cycles at pericentromeric repeats cause gross chromosomal rearrangements through Rad52-dependent ADR-loop formation”

著者名: Ran Xu, Crystal Tang, Jianfang N. Wang, Daisuke Motooka, Hideo Tsubouchi, Hiroshi Iwasaki, and Takuro Nakagawa

DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaf1455>

なお、本研究は、JSPS 科研費「転写による染色体異常の発生メカニズム(JP21H02402)」、「セントロメア領域で起きる染色体異常の発生メカニズム(JP25K09511)」、上原記念生命科学財団 研究助成金「セントロメア領域の転写による染色体異常の発生機構(202120462)」の一環として行われ、JSPS 科研費(JP18K06060, JP18H02371, JP23H02409, JP22H00404)、武田科学振興財団 生命科学研究助成、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム(JPMJSP2138)、豊中ロータリークラブの支援により実施されました。

❖ 用語説明

※1 セントロメア領域

動原体形成の足場となる染色体領域。ヒトや分裂酵母を含む多くの真核生物のセントロメア領域には DNA 反復配列が存在します。そのため、反復配列を介した染色体異常が高頻度に起きる染色体脆弱領域です。

※2 染色体異常

転座、欠失、逆位など染色体の大規模な変化。

※3 分裂酵母

ヒトと共通したクロマチン構造を持つことから、染色体の研究に有用なモデル生物。

※4 R ループ

転写産物である RNA が鋳型鎖 DNA に結合し、非鋳型鎖 DNA が一本鎖となったループ構造。

※5 ADR ループ

R ループ内の一本鎖 DNA に相補的な1本鎖 DNA が結合したループ構造。

❖ SDGs目標**❖ 参考 URL**

中川拓郎 教授 研究者総覧

<https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/b7a3ec3c230772e0.html>

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関するお問い合わせ>

大阪大学 全学教育推進機構/大学院理学研究科

教授 中川 拓郎(なかがわ たくろう)

TEL: 06-6850-5432

E-mail: nakagawa.takuro.sci@osaka-u.ac.jp

<広報に関するお問い合わせ>

大阪大学 理学研究科 庶務係

TEL: 06-6850-5280 FAX: 06-6850-5288

E-mail: ri-syomu@office.osaka-u.ac.jp

東京科学大学 総務企画部 広報課

TEL: 03-5734-2975 FAX: 03-5734-3661

E-mail: media@adm.isct.ac.jp