

YouTube「理研チャンネル」

プレスリリース解説 vol.22

「ゲノムの三次元構造が説明する自閉スペクトラム症メカニズム」

https://youtu.be/Qq1qZ_J03Ag



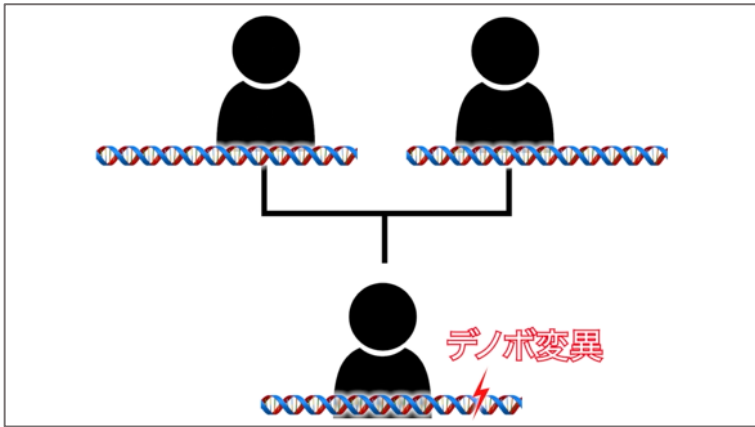
(ナレーション)

理化学研究所の研究チームは、自閉スペクトラム症のメカニズムがゲノムの三次元構造によって説明できることを明らかにしました。

解明したメカニズムは、従来予想とは異なるもので、今後自閉スペクトラム症に関する理解や、診断の基礎となると期待されます。

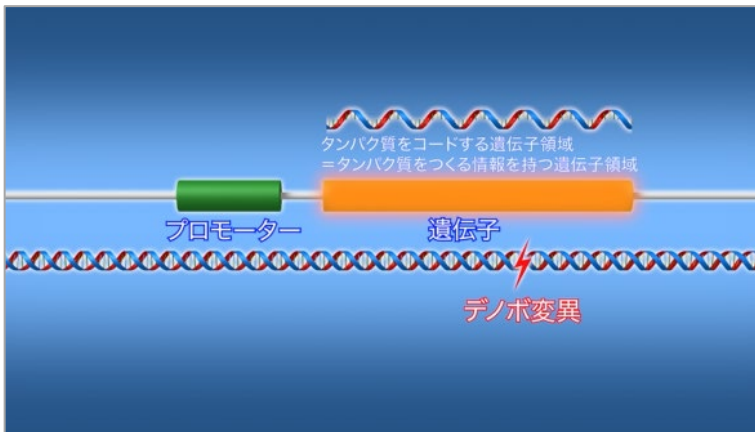


自閉スペクトラム症、ASD は社会的コミュニケーションや興味を持ち方、行動のパターンなどに特性を生じる神経発達症の一つです。最近のアメリカでの疫学調査では、およそ2%の子どもがASDと診断されると報告されています。

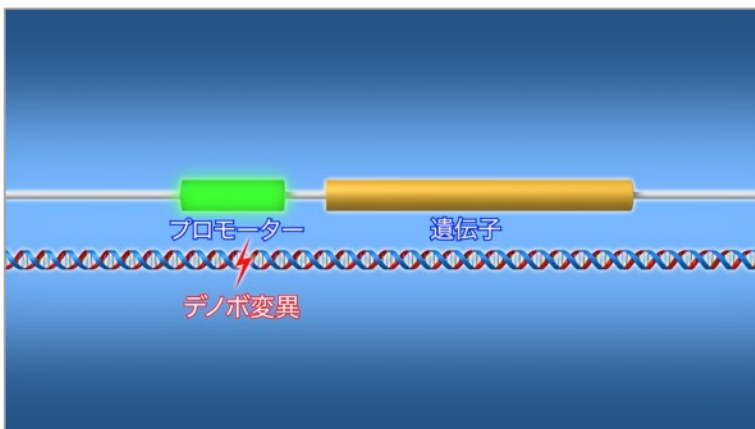


ASD は多様な遺伝子変異が関与すると考えられています。

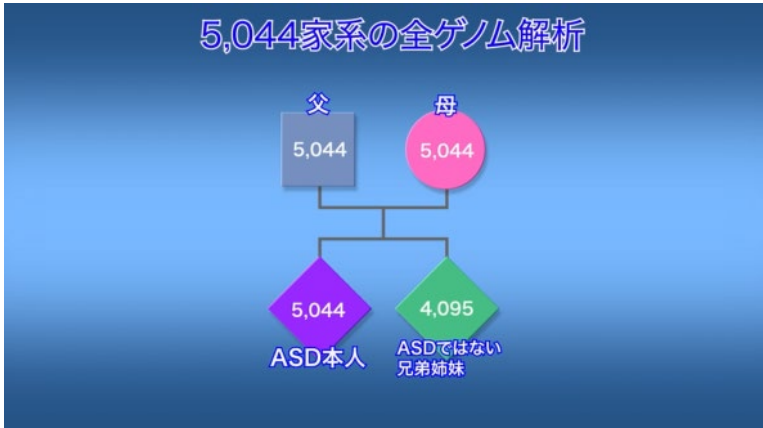
遺伝子変異の中でも、両親からは検出されず、子だけから検出される新生の変異を「デノボ変異」と呼びます。



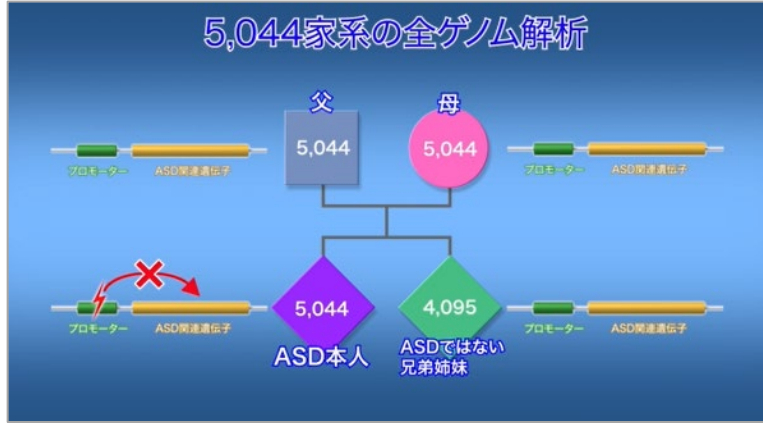
これまでの研究では、主にゲノム上でタンパク質をコードする遺伝子領域のデノボ変異が解析されてきました。



最近になって、タンパク質をコードしない領域のデノボ変異の研究も行われるようになりました。そして、遺伝子発現のスイッチの役割を担うプロモーターにおけるデノボ変異が ASD に多く見られることが示されていました。



研究チームは、5,044 家系の全ゲノム解析に取り組みました。
 ASD 本人、父と母、ASD ではない兄弟姉妹のゲノムを比較解析し、変異を網羅的に調べた
 のです。



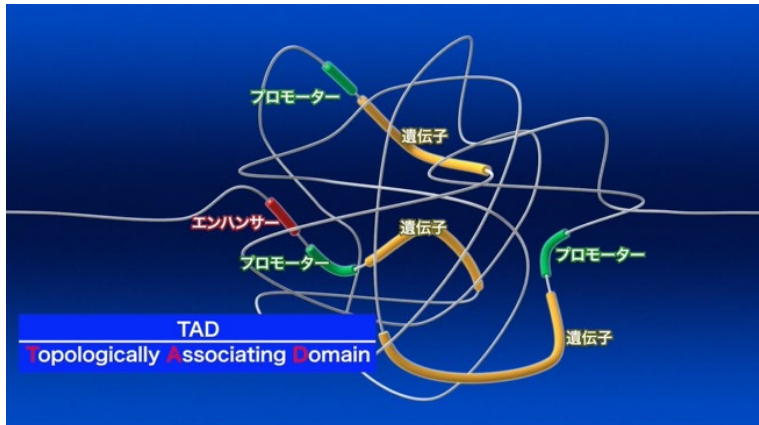
ここでは、ASD と深く関連する遺伝子の上流にあるプロモーターの変異と、ASD リスクの
 関係を統計的に調べました。

しかし、ASD 関連遺伝子の上流のプロモーターの変異は、ASD リスクとは統計的に明らか
 な関連を示しませんでした。



(研究者インタビュー)

「ASD 関連遺伝子に作用しているプロモーター変異が大きなリスクを持つと考えていた。しかし、そういうタイプのプロモーター変異を解析したが、それらは有意な統計的な関連性を示さなかった。」

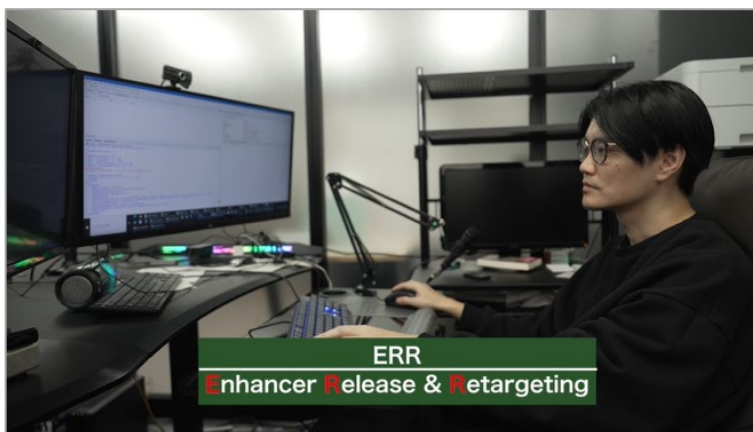


(ナレーション)

ゲノムは三次元構造をとっています。

複数の遺伝子とともにプロモーターなどの調節領域が、折りたたまれて物理的に近い位置にあり、作用しあっている領域を、topologically associating domain、TAD (タッド) と言います。

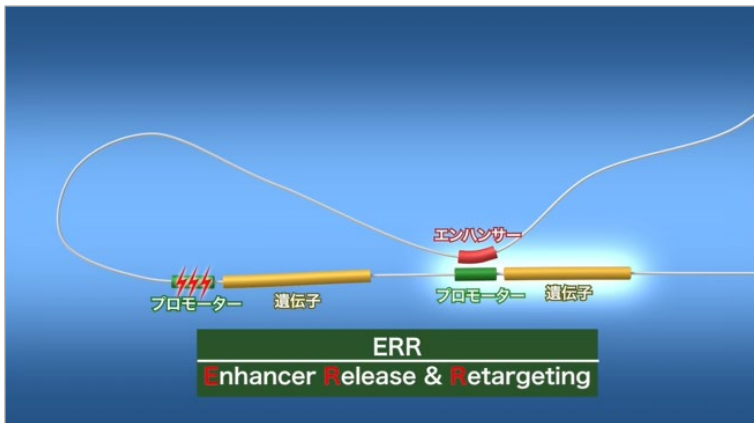
同じ TAD 内で、遺伝子のすぐ上流にあるプロモーターと、少し離れた位置にあることが多いエンハンサーという領域が相互に作用することで、遺伝子の発現が調節されています。



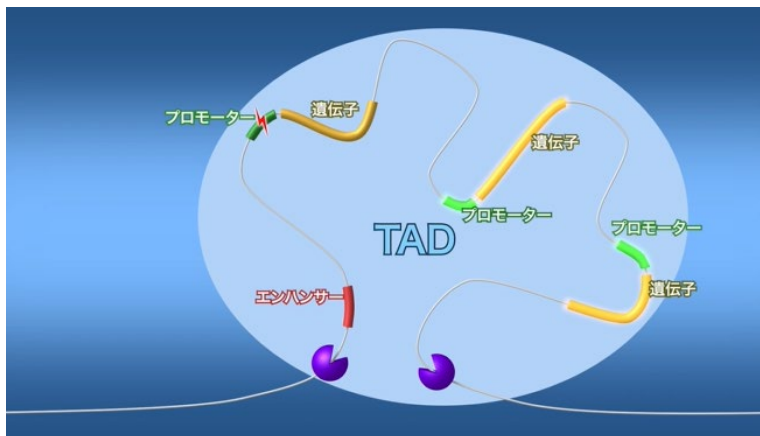
研究チームは、近年、新たに報告された遺伝子発現を制御する仕組み、エンハンサーリリースアンドリターゲティング、ERR に注目しました。



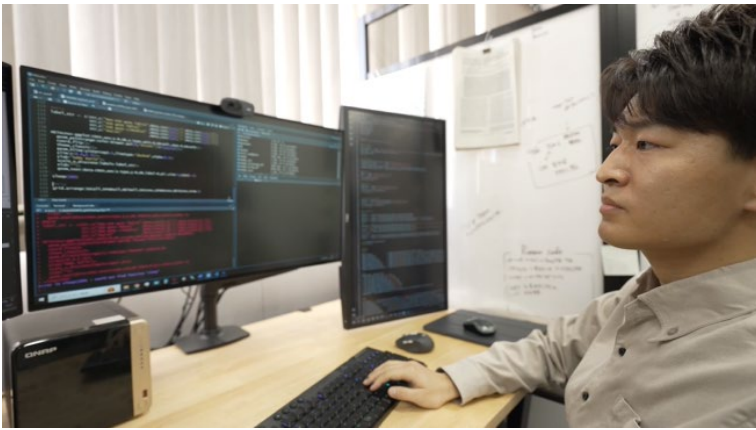
これは、遺伝子発現のスイッチであるプロモーターが壊れたとき、もともとそこに来ていたエンハンサーが離れて、



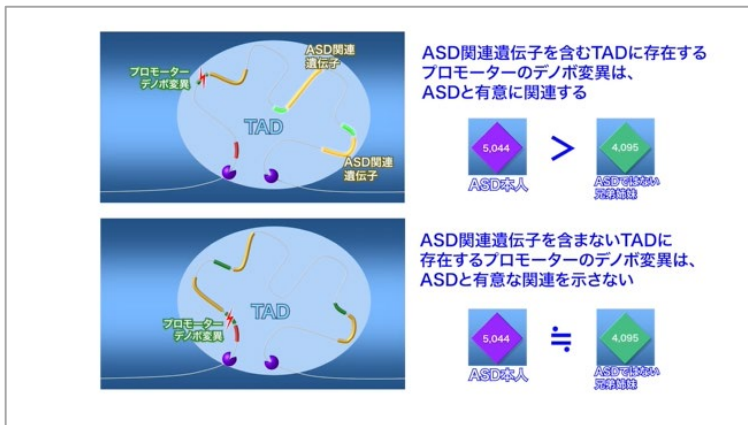
他の遺伝子のプロモーターを標的とし、その遺伝子の発現をオンにする仕組みです。



つまり、あるプロモーターに変異が起こると、ERRにより、同じ TAD 内の別の遺伝子の発現がオンになる可能性があるのです。



そこで、プロモーターデノボ変異が存在する TAD を ASD 関連遺伝子を含むか否かに分け、それぞれについて ASD との関連を調べました。



その結果、ASD 関連遺伝子を含む TAD のプロモーターデノボ変異が ASD で有意に多く、ASD 関連遺伝子を含まない TAD では、有意な差がみられないことが分かりました。



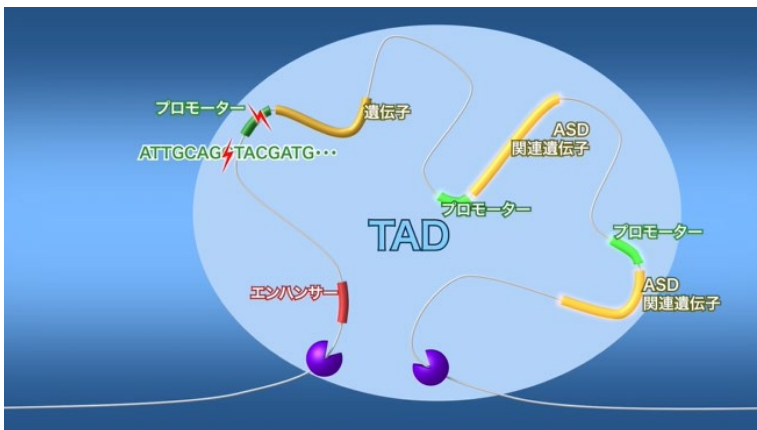
(研究者インタビュー)

「エンハンサー リリース アンド リターゲティングを通じた機構が、ASD のリスクにつながっている可能性が考えられる。」



(ナレーション)

続いて研究チームは、iPS 細胞を用いて、ASD 関連遺伝子を含む TAD 内のプロモーターにデノボ変異を導入し、その影響を解析しました。



すると、プロモーターのたった一つの塩基の変異が、同じ TAD 内にある多数の ASD 関連遺伝子の発現を誘発することが実験的に示されたのです。



(研究者インタビュー)

「今回、同定したプロモーター変異を CRISPR-Cas9 システム (クリスパーキャスナインシステム、ゲノム編集ツール) により iPS 細胞に導入し、そのプロモーター変異の影響によって同一 TAD の近傍の ASD 遺伝子の発現が変動することを見出した。」



「さらに研究を大規模化して確かなことを積み上げていく必要がある。
今回、解析対象としたタンパク質をコードしない領域のまれな変異が、自閉スペクトラム症
の早期診断につながる可能性があると考えている。」

終わり