

MAKING THE PAPER

Len Pennacchio

Nature Vol.444(xxi)/23 November 2006

とらえにくい遺伝子の調節配列を、力づくで見つけ出す



ヒトゲノムのうち、タンパク質を作り出す部分はたったの2%。遺伝子にオンオフのタイミングを知らせるDNAは、残り98%の非コード配列に存在している。ローレンスバークレー国立研究所（米国カリフォルニア州）のLen Pennacchioが取り組んだのは、こうした調節配列の中でも特にとらえにくいとされる、エンハンサーの探索だ。

遺伝子のすぐ手前に存在して転写開始位置を示すことの多いプロモーターとは異なり、エンハンサーは自らが調節する遺伝子の前や後ろ、場合によっては遺伝子の中にも存在する。さらには制御対象の遺伝子から何百万塩基対も離れた場所に位置することさえある。エンハンサーについてはまだ十分に解明されているとはいえず、それ以外の配列と識別するために数学的アルゴリズムを適用できるまでには至っていない。「ばらばらに位置するエンハンサーに関して、コンピューター科学者がデータセットを組み上げようと思うほどの知見はまだ得られていない」とPennacchioは説明する。その代わりにPennacchioらは、大量のDNA断片のエンハンサー活性を検討する、力づくの方法を思いついた。研究成果はNature2006年11月23日号の499ページに掲載されている。

研究チームがまず行うべきは、検討すべきDNA断片の選別だった。そして考えたのが、タンパク質をコードしていないにもかかわらず脊椎動物の間で極めてよく保存されているゲノム部分に重要な機能が含まれているはずであり、そこが有力な候補となるのではないか、ということだった。研究チームはヒトゲノムのDNAを区分けし、フグなどのヒトと近縁でない種でも保存されているもの、あるいはマウスなどヒトに近い種で、200塩基対以上にわたって特によく（100%）保存されている部分を探し出した。そうして、当初167

項目がリストアップされ、その機能の検討が行われた。

次にPennacchioらの研究グループは、発現すると青色を示すように操作した遺伝子にそれぞれの推定エンハンサー断片をつなぎ、これをマウス受精卵に注入した。受精卵は雌マウスに着床させ、12日間成長させた。そして、生じた胚のさまざまな臓器や組織を調べ、青い点を探した。「これまでは遺伝子組み換えマウスを作り、成熟を待ってからその遺伝子発現を調べる方法がとられていた。私たちはその工程を合理化し、高速かつ低コストでできるようにした」とPennacchioは話す。

約2年の間に、研究グループではエンハンサー要素を75個発見した（全検討断片の45%に当たる）。その配列と発現パターンは、<http://enhancer.lbl.gov>で公開されている。例えば、心臓だけで発現する遺伝子を作り出したいと考える科学者は、心臓で特異的な発現をもたらすエンハンサー配列のリストを、この公開ページから入手することができる。また、このデータセットを利用すれば、すべての心臓エンハンサー配列のパターンを検索したり、ゲノムからほかの心臓エンハンサーを見つけ出すためのコンピューター・ツールを開発したりすることも可能だ。Pennacchioらはさらに、別の研究グループが同定したエンハンサー要素の候補も調べている。「協力を求めるEメールが毎日たくさん届く」と彼はいう。

研究グループは今後5年間でさらに約2000個の要素を調べて公開する計画であり、全ヒト遺伝子のエンハンサーの発見を目標としている。また、別の方法によるエンハンサーの同定も考えているという。「今のところは比較ゲノミクスだけしか使えていないが、エンハンサー候補をさらに順位づけするに、はきっと別の方法もあるはずだ」とPennacchioは考えている。■