



研究の背景

大島 一彦 先生

E: k_ohshima@nagahama-i-bio.ac.jp T: +81 749 64 8125 W: www.researchgate.net/profile/Kazuhiko_Ohshima
Kazuhiko_Ohshima www.facebook.com/kazuhiko.ohshima W: www.nagahama-i-bio.ac.jp/

研究の目的

大島先生の研究の焦点は、そういった転移因子の進化紀行や転移因子のファミリー間の関係性、ゲノム内やゲノム間の移動メカニズムを解明することであり、将来の学術や医学研究での利用を見据えている。

詳細

大島一彦 理学博士

准教授

長浜バイオ大学

日本 526-0829 長浜市田村町1266

略歴

大島は1995年に東京工業大学で分子生物学分野の理学博士号を取得した。その後、東工大の助手に就任し（1996年-1997年）、さらに講師を務めた（1997年-2004年）。2004年以来、長浜バイオ大学の准教授である。

共同研究者

- 西山えり：共著者、大学院生（修了生）
- 岡田典弘：東京工業大学教授



参考文献

Ohshima, K. (2013). 'RNA-Mediated Gene Duplication and Retroposons: Retrogenes, LINEs, SINEs, and Sequence Specificity'. *International Journal of Evolutionary Biology*, 2013: 1-16 <https://doi.org/10.1155/2013/424726>.

Ohshima K, Okada N. (2005). 'SINEs and LINEs: symbionts of eukaryotic genomes with a common tail'. *Cytogenet Genome Res*, 110: 475-490.

Kazazian jr, H.H. (2004). 'Mobile Elements: Drivers of Genome Evolution'. *SCIENCE*, 303: 1626-1632.

Nishiyama E, Ohshima K. (2018). 'Cross-Kingdom Commonality of a Novel Insertion Signature of RTE-Related Short Retroposons'. *Genome Biol Evol*, 10, 6: 1471-1483. [doi: 10.1093/gbe/evy098](https://doi.org/10.1093/gbe/evy098).

本人の返事

将来の医療研究、実験研究で転移因子はどのような役割を果たしそうですか？

転移因子ではこれまでに、変異原、遺伝子運搬ベクター、ゲノム編集酵素といった、実験のためのツールを指向した研究が行われてきました。これが、ひとつの方向性です。

転移因子のエピジェネティックな制御には、研究者たちがたいへん興味を抱いています。この分野の知識は急速に増加しています。転移因子のある種類のRNAが、生殖細胞やES細胞、iPS細胞、そしてがん細胞で特異的に見られます。そういった因子の研究は、将来の医療研究で重要な役割を果たすかもしれません。

私はまた、人工的にゲノム中の転移因子を取り除いたり、付け加えたりしたモデル生物をもちいた進化実験ができれば面白いと思っています。

どのような研究を将来この分野で予定していますか？

共同研究者たちと私は最近、ある魅力的な遺伝子についての新しい論文を発表しました。この「レトロ遺伝子」は、L1 LINEが他に例のないメカニズムで生み出したものです。それに加えて、おびただしい数の生物種の間でLINEのHTを解明しようとする共同研究にも参加しています。私はゲノムの隠れた法則性を明らかにするのが好きです。そのため、実験と理論のどちらの畑でも、腕の良い共同研究者を歓迎します。

生物学 | 大島 一彦 先生

転移因子： ゲノムの隠れた設計者たち

長浜バイオ大学バイオサイエンス学部の大島一彦先生は、可動遺伝因子を中心に研究を行っている。近年では、これらの因子はゲノムの再構築に深くかかわるということで、科学界では有名になっている。ある転移因子などは、最初の真核生物の起源にまで遡り、ヒトやその他地球上の生物につながる広大な家系図をもつ。大島先生はこれら「動き回る遺伝子」が、別々の生物種の間を、進化のいろいろな時間尺度で行き交うメカニズムを研究している。

1951年、ノーベル賞受賞者のパーバラ・マクリントックは、最初の転移因子をトウモロコシで発見した。1950年代を通して彼女は研究を積み重ね、その発見をさらに広く科学界に報告した。当時はこれら可動遺伝因子についてほとんど何も知られておらず、1960年代末から70年代まで、多くの研究者はそれらを問題にせず無視していた。この時期ふたたび転移因子が発見されたが、今度は細菌と酵母だった。科学界の大半は、反復配列（転移因子を含む）によって占められたゲノムの領域を「ジャンクDNA」とみなしていた。それら因子の進化的な重要性がようやく認識されたのは、21世紀が幕を開けてからだった。それ以来、ゲノムの進化における転移因子の役割を理解するため、全生物界にわたる種の進化に拡大して研究が発展している。転移因子は、植物、菌類、細菌



から、ヒトを含む哺乳類にいたる地球上すべての生物をつなぐ家系図を描いた巨大な分子地図の隅々にまで増殖している。転移因子は、DNAの最も重要な領域とされるもの（生物を構成し、維持するタンパク質を生み出すために使われる）はコードしないが、ある植物や哺乳類ではゲノムの大部分を占めている。ヒトではDNAの1.5%が、20,000~25,000個とされるタンパク質をコードする配列である。ほぼ26%が非コードDNAであり、残りの45%が転移因子で構成されている。大島先生の研究の焦点は、そういった転移因子の進化紀行や転移因子のファミリー間の関係性、ゲノム内やゲノム間の移動メカニズムを解明することであり、将来の学術や医学研究での利用を見据えている。

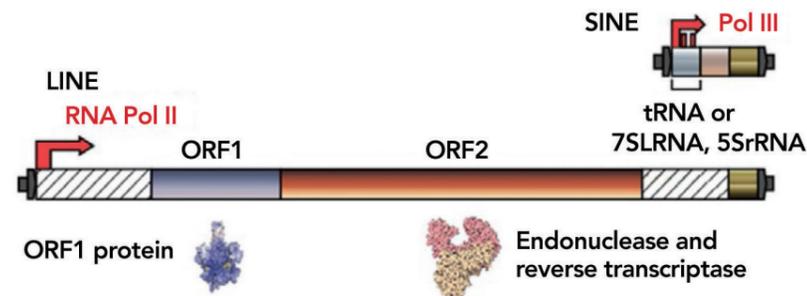
動き回る遺伝子

転移因子もしくはトランスポゾン、その移動能力ゆえにそう名付けられている。彼らは、遺伝的な土地を転々とし、新たな場所を標的に自分自身で動くことのできる遺伝的配列の構成要素である。可動遺伝因子には2つのクラスがあり、ある遺伝的位置から別の場所へ動くその方法によって分けられている。クラス1因子は、リボ核酸（RNA）を中間体にしてある場所から別の場所へ移動する。RNAは、細胞内に見られる重要な分子で、DNAからタンパク質生産に至る細胞の情報伝達の仲介役として働いている。RNAがなければ、細胞や生物まるごと全体の働きにとって死活的なタンパク質が生産できない。クラス1因子は、長い末端反復（LTR）レトロトランスポゾン、内在性レトロウイルス、長鎖散在反復配列（LINE）、短鎖散在反復配列（SINE）や、プロセシング済み偽遺伝子（PP）として知られる非自律性因子を含む。クラス2因子は、DNAのある領域から別の場所に直接移動もしくは転移し、RNA中間体を必要としない。この様式で移動する因子には、DNAトランスポゾンや小型の逆位反復転移因子（MITE）が含まれる。これら因子の移動は単純な「カット・ペースト」法と言われる。活性型クラス2因子は、トランスポゼースと呼ばれる酵素をコードし、そのお陰で新たな位置に移動もしくは「ジャンプ」できる。クラス1、クラス2ど

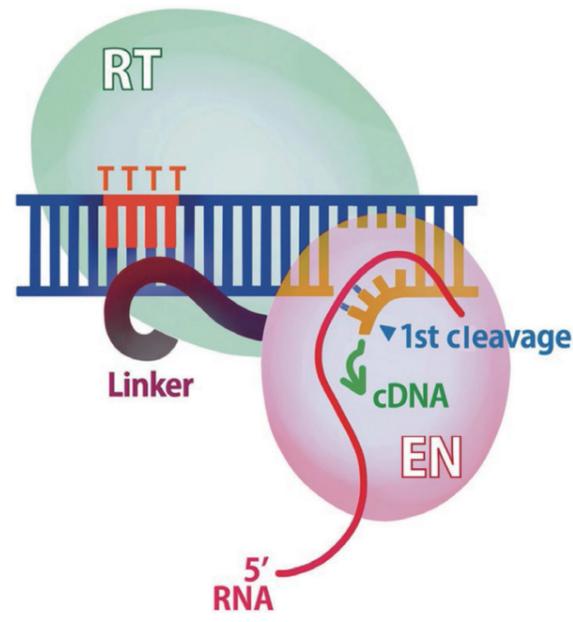
これらの因子も、新たなゲノムの位置に組み込まれる際、標的となる部位の配列が重複することがある。この標的部重複 (TSD) の長さは、個々の転移因子に特有であることが多い。

行 (LINE) 間を読む

ヒトでは、LINEやSINEはゲノムの30%以上を占めており、他の転移因子と比較してもその量は多い。SINE、LINEともにコピー・ペースト法を用いて自分自身をゲノムの別の領域に挿入する。SINEは非自律性で、ある種のRNA配列に特徴がある。ヒトゲノムのAlu因子と呼ばれる最も有名なSINEのひとつは、7SL RNA由来である。植物や動物の他の種では、SINEは「頭部」(tRNA由来)と胴体と「しっぽ」(LINE由来)から成ることが知られている。タンパク質合成の過程で、tRNAは細胞内でアミノ酸と呼ばれる構成要素を、アミノ酸の連なりを作りタンパク質を形成するために、リボソームと呼ばれる複雑な分子機械へと運ぶ役割を担っている。tRNA由来のSINE頭部のDNAは、SINE全長の「複製品」(RNA)の生産を駆動している。これは、SINEが転移の循環を繰り返すことができることを意味する。大島先生は、植物や動物で、SINEはLINEと相同性のある共通の遺伝的配列を「しっぽ」の端にもつという発見を強調する。ある研究で、大島先生はタバコのTS SINEの最後の100塩基が、同じナス科植物のゲノムに見られるLINEとほとんど同じであることを見つけ出した。LINEにコードされるタンパク質は、LINE RNAのしっぽの端付近の配列を特異的に認識し、「コピー・ペースト」を始めることが知られ、LINEとSINEの相同性は、それぞれのSINE因子が対応するLINEから、この共通のしっぽを介して転移のための酵素装置を補充していることをうかがわせる。大島先生と同僚たちは、カメ(カメ目爬虫類)やサケ科魚類のゲノムにも、相同なしっぽ配列を共通にもつLINE/SINEのペアを発見している。



同じ3'末端配列を有するSINEおよびLINEの模式図。タンパク質の3次元構造は、L1にコードされたORF1タンパク質と、ヒト免疫不全ウイルス1型の逆転写酵素から得ている。「RNA-Mediated Gene Duplication and Retroposons: Retrogenes, LINEs, SINEs, and Sequence Specificity, *International Journal of Evolutionary Biology*, Volume 2013, Article ID 424726, 16 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/424726>」に以前出版された図で、クリエイティブ・コモンズ・ライセンスの下にある (CC BY 3.0)。

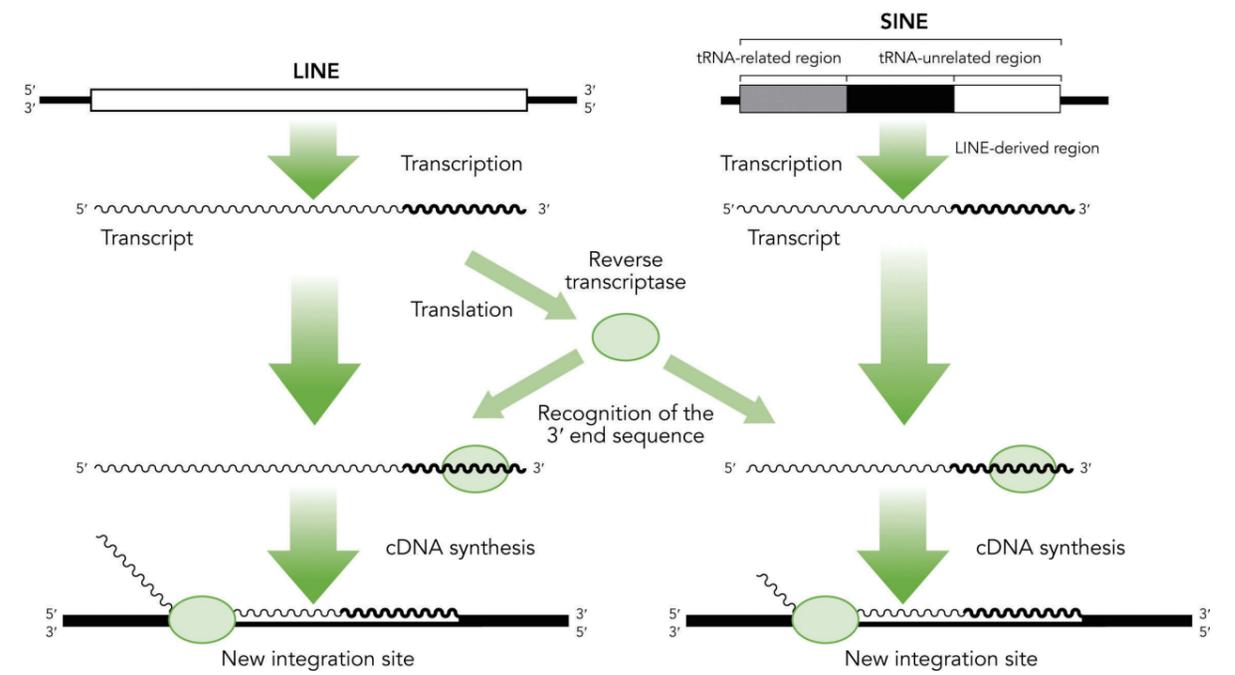


RTE関連のレトロポゾンがゲノムに組み込まれる機構のモデル。RTEタンパク質は、切断部位上流のTの連続を含むDNA領域に結合し、そのTの連続の下流、DNAらせん約1回転分の位置のホスホジエステル結合を切断する。鋳型RNAの3'末端にあるマイクロサテライト様の配列が、RTEのENによる切断部位の選択に影響すると同時に、あるいは単に、塩基対形成を通して逆転写反応の開始を促進する。「Cross-Kingdom Commonality of a Novel Insertion Signature of RTE-Related Short Retroposons. *Genome Biol Evol.* 2018;10(6):1471-1483. doi:10.1093/gbe/evy098」より図を取得。

転移因子は、地球上すべての生物をつなぐ家系図を描いた巨大な分子地図の隅々にまで増殖している

寄生体、それとも相利共生体？

大島先生と彼の研究チームは以前、クジラ目の動物や反芻動物やカバに存在しCHR-1 SINEと呼ばれるSINEの一種の特徴を明らかにした。このSINEの一つは、ウシのメッセンジャーRNA (mRNA) のコード領域に組み込まれている。このmRNA/SINEのキメラは、あるタンパク質産物に翻訳され、それは神経伝達物質の放出制御に関係するシグナル伝達で、重大な役割を果たしている。別の研究で大島先生と同僚たちは、およそ4000~5000万年前の霊長類の祖先のゲノムで、SINEの一



tRNAに由来するSINEの転移に必要な酵素は、おそらく対応するLINEから供給されている。SINEの転写産物は、対応するLINEが生み出した逆転写酵素によって共通のしっぽ配列を通して認識され、LINEが採用する標的DNAを合成開始に用いるメカニズムによって、cDNAに逆転写される。

ヒトでは、LINEやSINEはゲノムの30%以上を占めており、他の転移因子と比較してもその量は多い

種 (Alu因子) とPPが同時期に、爆発的に増大したことを発見した。この時期の転移因子の爆発的な増加が、ゲノム構造の変化とともに、高等霊長類の放散の一因かもしれないことをその結果は暗示している。西山さんと大島先生は、最近の研究で、被子植物のゲノム中のAu SINEが明らかに共通のTSDをもち、それがRTEと呼ばれる特定のグループもしくはクレードのLINEにも見つ

かることを発見した。RTEクレードのLINEは頻繁に水平伝播 (HT) することが、最近の研究でわかっている。それは、ゲノムのジブシーたちは特定の種の系統内で、ある世代から次の世代へと「垂直に」移るという一般認識に反している。この水平伝播では、遺伝情報は可動遺伝因子のキャラバン宿と一緒に、異なる種間を移動する。RTEクレードLINEはしっぽの端の独特な基調配列のお陰で、新しい宿主のゲノム内で類似の基調配列を標的にできるのだろうと、西山さんと大島先生は考えている。そのために異なる種のゲノム間を旅することができるのかもしれない。大島先生と彼の研究者チームは、転移因子が種内や種間を移動することの根底にあるメカニズムを明らかにすべく、その道のりを先導している。転移因子の移動のメカニズムを知ることは、医療用の遺伝子編集の研究を前進させ、宿主と転移因子のゲノムの共生を通じた種の進化に、新たな洞察をもたらすだろう。

ダイズRTEとヒトL1のENDメイン3D構造の比較。ヒトL1-ENを鋳型に用いて作成したダイズRTE-ENの3Dモデルの空間充填表示。ダイズRTE (シアン: 右) とL1 (明るい茶色: 左) のβヘアピンループが紫色で示されている。触媒コアとD229Q置換が、それぞれ赤と黄色で示されている。下図は上図の左側面図である。付記すると、切断されるDNA鎖は垂直に配置し、5'末端が上に3'末端は下にくる。「CrossKingdom Commonality of a Novel Insertion Signature of RTE-Related Short Retroposons. *Genome Biol Evol.* 2018;10(6):1471-1483. doi:10.1093/gbe/evy098」より図を取得。

