

Journal Club (2023 年 10 月 31 日) まとめ

担当: 麻生 啓文

発表論文:

Connor A. Horton, Amr M. Alexandari, Michael G. B. Hayes, Emil Marklund, Julia M. Schaepe, Arjun K. Aditham, Nilay Shah, Peter H. Suzuki, Avanti Shrikumar, Ariel Afek, William J. Greenleaf, Raluca Gordân, Julia Zeitlinger, Anshul Kundaje, Polly M. Fordyce

Short tandem repeats bind transcription factors to tune eukaryotic gene expression

Science. 2023 Sep 22;381(6664):1289-1290

doi: 10.1126/science.add1250

研究目的および概要:

ゲノムには数塩基の繰り返し配列 short tandem repeats (STRs) が存在する。そのヒトゲノムに占める割合は protein coding genes の約 1.5%を上回り、約 5%を占める。過去の知見から STRs はさまざまな遺伝子の発現に影響を与えることが知られているが、その影響のメカニズムは不明である。そこで本研究ではマイクロ流路結合アッセイ機器を用いて、STRs がどのように結合およびその動態に影響を与えるのかを解析した。

マイクロ流路結合アッセイ機器 MITOMI およびその応用手法 k-MITOMI, STAMMP により、STRs が転写因子の結合性に与える影響について解析した。本研究では base helix-loop-helix 型転写因子であり E-box モチーフに結合する転写因子である Pho4 と MAX を解析用いた。その

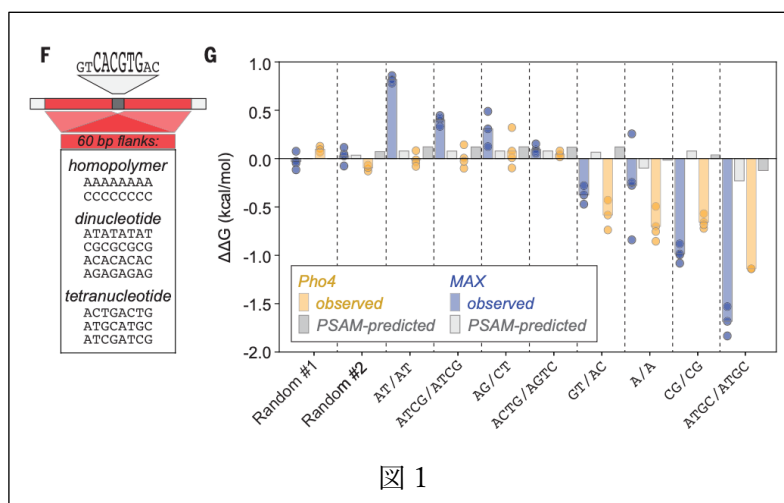


図 1

結果、TF 結合モチーフの前後に STRs があると TF の結合親和性が高くなることが示され、またその変化は既存の手法では予測できなかった (図 1)。このように、TF 結合性を考える上でモチーフ前後の STRs を考慮する重要性が示された。

114 種の真核生物から得られた 1291 種類の転写因子に対する protein-binding microarray のデータの解析により、約 90%の転写因子は少なくとも 1 種類以上の STRs に結合すること、そして STRs によって結合しやすい転写因子は異なることが示された (図 2)。このように、STRs が転写因子の結合に影響を与える現象は真核生物に共通であることが示された。

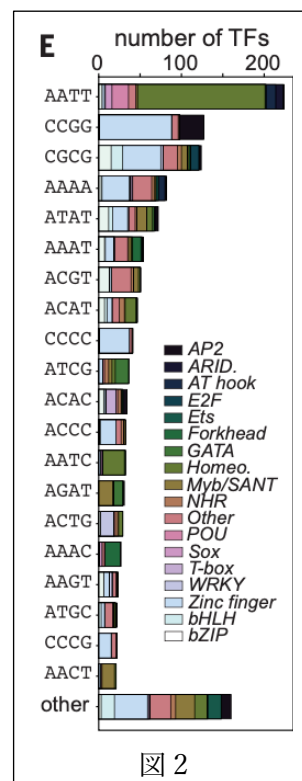


図 2

先行研究と比べて何がすごい？ 技術やアプローチのキモはどこ？:

- 自作解析機器を用いて生み出された生化学的実験、物理化学の理論を駆使した計算により生物学的現象の説明、オミクスデータと深層学習を組み合わせた解析など、広範囲の知識と技術を組み合わせて実施された極めて学際的な研究である。

どうやってこの手法/仮説の有効性を検証したのか:

- 自作解析機器を用いて生み出された生化学的実験データから物理学的理論・計算により生物学的現象の説明を行うことで、従来の理論および手法では予測できなかった転写因子の結合性パターンを示した。
- 公共オミクスデータを用いたバイオインフォマティクス解析と深層学習モデルを用いた解析により、前項で特定の転写因子のみで示した現象が生物種に共通で見られる現象であることを示した。

その他、議論した内容 (ネガティブコメントや limitation もあれば):

- ここまで学際的な研究を論文にまとめるにはそれら全てをある程度理解できる人が必要であり、それら知識と個々の解析を高レベルでこなす人材の両方が揃って初めてできた研究と言える。
- 「STRs と転写因子の結合性について色々解析して色々わかりました。」というだけの印象で、何を示したい論文なのかがわかりにくい。

この研究をさらに発展させるとしたら:

- 既存の TF の結合による発現制御を予測する手法では TF 結合モチーフのみを考慮している。そこに STRs による影響を組みこむことで、転写因子による遺伝子発現制御の予測がより正確になると期待される。