



2022年1月26日

報道関係者各位

学校法人甲南学園

プレスリリース (2022.1.26)

本日、下記にかかるプレスリリースを別添資料のとおり配信いたしますので、ご査収いただき取材についてご検討くださるようお願い申し上げます。

記

- 細胞環境によって遺伝子複製のエラーが生じる仕組みを解明 ～ウイルス変異から生命進化のメカニズムを明らかにする～

以上

《プレスリリース全体に関するお問い合わせ先》

甲南学園広報部

〒658-8501 神戸市東灘区岡本 8-9-1

電話 078-435-2314 FAX 078-435-2546

Email: kouhou@adm.konan-u.ac.jp

《本研究成果に関するお問い合わせ先》

甲南大学先端生命工学研究所 (FIBER)

○高橋俊太郎 (准教授)

電話 : 078-303-1397 E-mail : shtakaha@konan-u.ac.jp

○杉本直己 (所長・教授)

電話 : 078-303-1147 E-mail : sugimoto@konan-u.ac.jp

プレスリリース配信先 : 兵庫県教育委員会記者クラブ、神戸市政記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ

甲南大学先端生命工学研究所（FIBER）の高橋俊太郎准教授と杉本直己教授らの研究グループは、ウイルス遺伝子の複製時に細胞内の化学的な環境が変化することで、遺伝子の変異が生じることを明らかにしました。この研究成果は、英国科学誌 Nature 誌の姉妹紙「Scientific Reports」誌（電子版）に掲載されました。

新型コロナウイルスをはじめ、ウイルスの変異株の出現が現在大きな問題となっており、変異は遺伝子である核酸（DNA や RNA）が、ポリメラーゼ酵素によって誤って複製されることで生じます。この複製反応はワトソンとクリックが 1953 年に発見した核酸の化学的相補性という基本原理に基づいて行われますが、変異が生じるメカニズムは未だ明らかになっていません。本研究では、ウイルス由来のポリメラーゼによる RNA の重合が溶液中の誘電率などの化学環境の変化によって変異が生じ易くなることを明らかにしました。さらに、一度変異が生じると、複製ミスが次々と生じる現象も見出しました。これらの結果は、溶液環境によってワトソン-クリックの基本原理が必ずしも優先されず、異なる相互作用様式で核酸が複製され得ることを示すものです。本研究の知見は、ウイルス遺伝子が宿主細胞の中でどのように変異するかを理解する上で重要な手がかりとなると考えられます。それにより、新型コロナウイルスの新たな変異株の発生の予測などの技術開発が期待されます。

本研究は、2022 年 1 月 21 日の英国科学誌 Nature 誌の姉妹紙「Scientific Reports」誌（電子版）に掲載されました。

本研究は、科学研究費補助金（科研費）：新学術領域「分子夾雑の生命化学」、基盤研究（A）・（C）、甲南学園平生太郎基金、一般財団法人伊藤忠兵衛基金 文化厚生事業助成金の一環として行われました。

【研究のポイント】

- ・ 遺伝子の複製にミスが生じると、遺伝情報が変化し、異なる遺伝子産物（タンパク質）が作られる。特に、新型コロナウイルスなどでウイルス遺伝子の変異が問題となっており、遺伝子変異の化学的なメカニズムを理解することが科学的のみならず社会的にも重要課題になっている。
- ・ バクテリオファージ（バクテリアに感染するウイルス）T7 由来の RNA ポリメラーゼを用いた RNA 複製実験を行い、ポリエチレングリコール等の水溶性高分子を添加すると RNA 複製のミスが増加した。さらに一つミスが入ると次はさらにミスが入りやすくなった。
- ・ 溶液中の誘電率の低下により、核酸塩基が対合する相互作用より、直前の核酸塩基と誌タッキング相互作用が優先的に働くことでワトソン-クリック則に基づく選択性が失われた。

【研究の背景と内容】

核酸にはワトソンとクリックが 1953 年に発見したワトソン-クリック型塩基対¹⁾という基本構造があります。ここでは、核酸の塩基部位のアデニンに対してはチミン（RNA の場合はウラシル）、シトシンに対してはグアニンが対となる相補性と呼ばれる性質があり（参考

資料 1)、それぞれの塩基は水素結合という相互作用で結ばれています。生体内ではポリメラーゼと呼ばれる酵素が核酸に沿って相補的な DNA や RNA を一つずつ重合することで核酸が複製されます。遺伝子は遺伝暗号である核酸塩基の配列が読み取られることでそれに対応する遺伝子産物であるタンパク質ができあがります。したがって、誤った核酸塩基が複製されることは、遺伝暗号が変化し、異なる遺伝子産物が作られることを意味します。そのようにできたタンパク質の性質は変化する可能性があり、昨今の新型コロナウイルスのように、遺伝子変異によって症状が悪化したりワクチンが効かなくなったりするなどの問題が生じます。しかしながらワトソン-クリック型塩基対から逸脱して異なる核酸塩基が重合される化学的要因についてはこれまでほとんど明らかになっていません。

今般、杉本所長らのグループは、核酸の塩基対形成が溶液の環境によって影響を受けるといふ、以前の甲南大 FIBER の研究成果を元に、様々な溶液環境におけるウイルスポリメラーゼによる複製実験を行いました。T7 RNA ポリメラーゼ²⁾を用いた RNA 複製の結果から、ポリエチレングリコール等の水溶性高分子を添加すると、誤った RNA が取り込まれ易く、その中でもプリン体であるグアニンが顕著に取り込まれ易いことが分かりました(参考資料 2)。さらに、一度ミスが生じると、その次の複製もミスが生じやすい現象が観察されました(参考資料 2)。この複製ミスは、主に溶液中の誘電率³⁾低下に依存して生じることが見出されました。これらの結果から、誘電率が低下することで、特に大きな環状の分子構造を有するプリン体は、ワトソン-クリック型の塩基対形成のための水素結合よりそれまで合成された塩基とのスタッキング相互作用⁴⁾が優先的に働き、誤った複製が生じると考えられます(参考資料 3)。

【展望・研究の波及効果】

今回の成果は、溶液環境で変化する核酸の相互作用の観点から調べることで、ウイルスなどの遺伝子変異が起こる仕組みを明らかにすることができました。細胞内の環境は生物種間だけでなく人の個人個人でも異なります。本研究によって、このような多様な細胞内環境の中、新型コロナウイルスをはじめとするウイルス変異株がどのように発生するのかを今後明らかにできると期待できます。さらに、遺伝子の変異はウイルスだけでなく、生命の進化にも不可欠な要素です。そのため、本研究で明らかにした現象は、生命進化のメカニズムを明らかにする重要な鍵となる可能性があります。

【用語解説】

1、ワトソン-クリック型塩基対

ジェームズワトソンとフランシスクリックが 1953 年に発表した核酸の塩基対構造。これにより核酸 (DNA や RNA) は二重らせん構造を形成する。

2、T7 RNA ポリメラーゼ

大腸菌に感染するウイルス、バクテリオファージ T7 が持つ RNA ポリメラーゼで、現存する最も単純な RNA ポリメラーゼの一つ。ポリメラーゼは、種を超えて構造の相同性が高く、T7 RNA ポリメラーゼはポリメラーゼのモデルとして用いられることが多い。

3、誘電率

物質間の電氣的な相互作用を決定する物理化学的パラメータ。

4、スタッキング相互作用

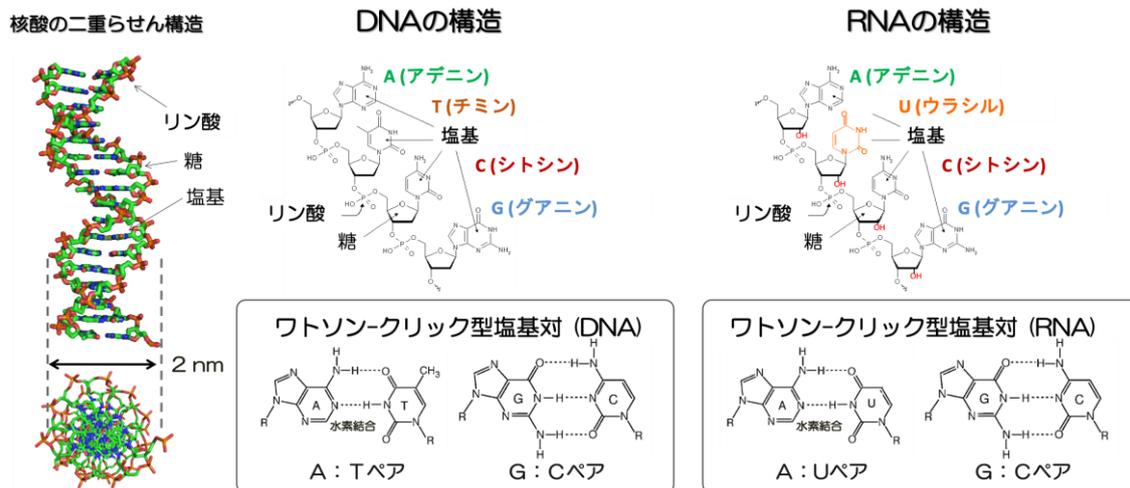
二つの分子が π 電子とよばれる電子を共有することで生じる引力。核酸の塩基対同士に働く重要な相互作用の一つ。

【論文情報】

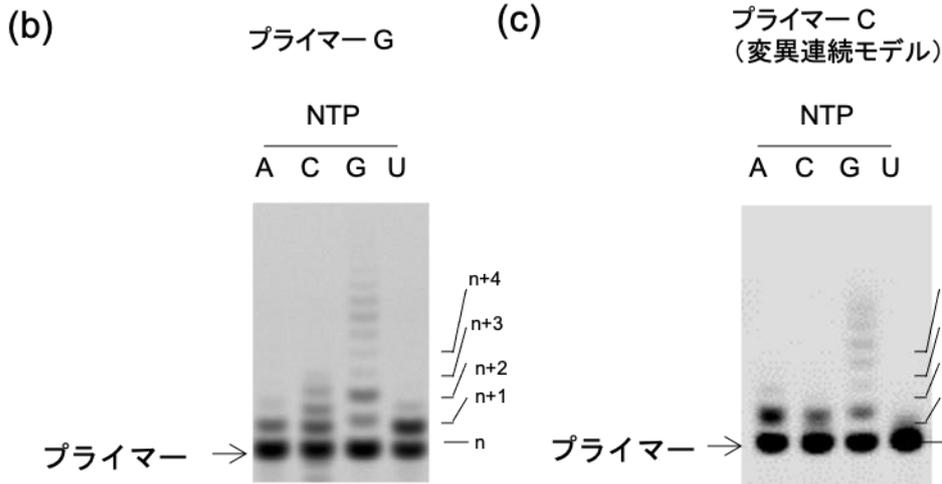
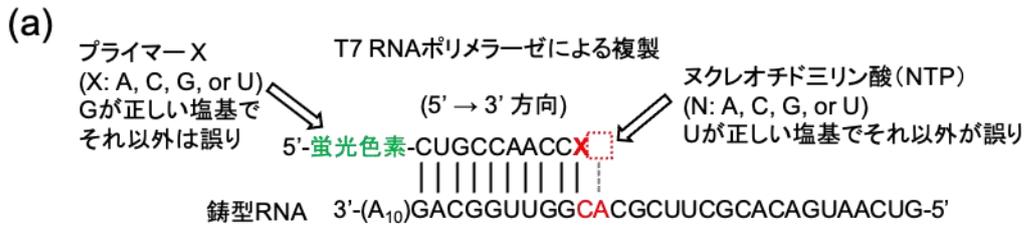
論文名 Dielectricity of a molecularly crowded solution accelerates NTP misincorporation during RNA - dependent RNA polymerization by T7 RNA polymerase

著者 S. Takahashi, S. Matsumoto, P. Chilka, S. Ghosh, H. Okura, and N. Sugimoto

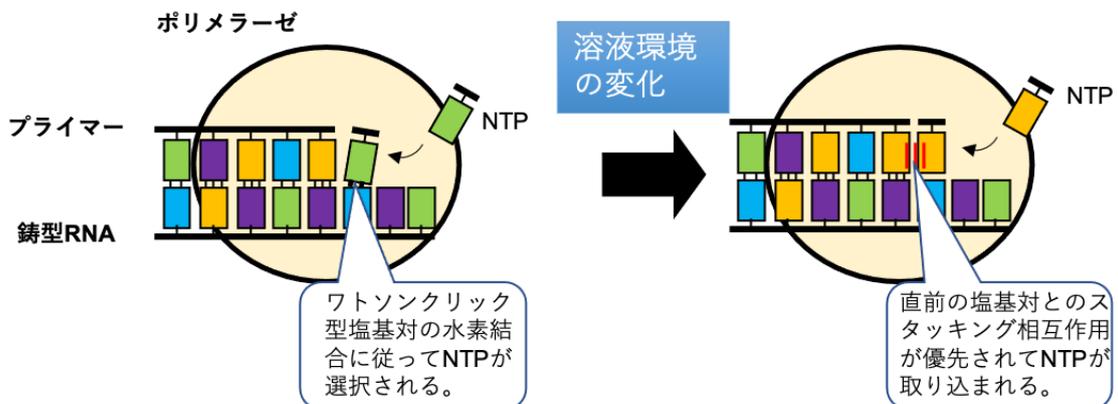
掲載雑誌 *Scientific Reports*, 12, 2021 in press (DOI: 10.1038/s41598-022-05136-8)



参考資料 1 核酸の二重らせん構造とワトソン-クリック型塩基対。



参考資料 2 本研究の実験結果概要。(a) 複製実験のセットアップ。プライマーと鋳型 RNA の二重鎖構造を予め形成しておき、ポリメラーゼと材料となるヌクレオチド三リン酸 (NTP) 1 種類を添加することでプライマーからの複製反応を進める。NTP は UTP の場合が正しい複製、それ以外が誤った複製を行う。プライマーはプライマー G の場合は正しい塩基対のあとの複製を、それ以外のプライマーの場合は間違った複製のあとの複製を起こす場合に用いる。(b) 20wt% の PEG200 存在下での複製反応をプライマー G で行った場合。正しい UTP の取り込み以外に他の NTP の誤った取り込みが見られる。(c) 20wt% の PEG200 存在下での複製反応をプライマー CG で行った場合。正しい UTP の取り込みはほとんど見られず、他の NTP の取り込みが見られる。(b)、(c) 双方とも GTP の反応効率が高い。



参考資料 3 本研究で明らかにしたポリメラーゼによる遺伝子複製ミスが生じるメカニズムの概略図。