

ヒトテロメア領域の比較ゲノム解析

● タッド・ティラー

理化学研究所ゲノム情報比較解析研究チーム

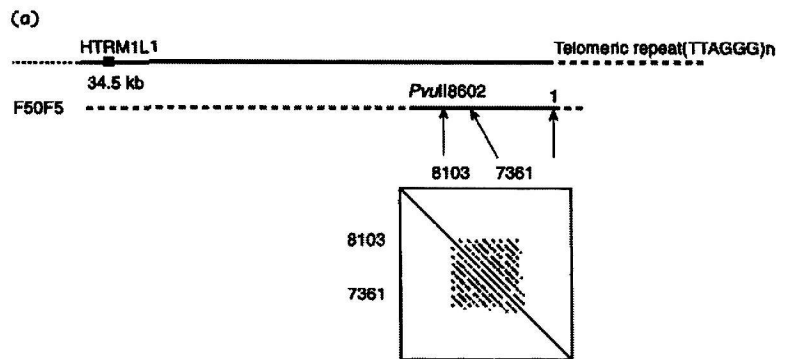
サブテロメア領域はテロメア反復配列近傍に位置する染色体領域であり、進化的に保存されているとともに、多種多様の反復配列に富む領域として知られている。これら反復配列は減数分裂あるいは体細胞分裂時に染色体の再編成あるいは、染色体末端部の欠失を防ぐのに機能すると予想され、このことはテロメアが最も遺伝子の密集している領域の一つであることから極めて重要である。サブテロメア領域のクローンは通常のライブラリーでは、存在しないか希薄されており、さらに個々の染色体間では相同性が高いため、染色体特異的なテロメアをクローン化することは通常の方法では困難である。本研究ではサブテロメア領域の構造と機能を理解するために、テロメア領域をクローン化するシステムを開発した。

ソーティングにより単離したヒト染色体を物理的に切断した後、FosmidあるいはCosmidベクターに導入し、ゲノムライブラリーを作製してスクリーニングを行った。ヒト21番染色体Fosmidライブラリーについてテロメア特異的なPCRスクリーニングを行い、ポジティブクローンを単離した。ショットガン法によりこれらクローンの塩基配列を決定し、テロメア反復配列

を含むヒト21番染色体全テロメア領域の整列地図を作製した。さらにこのテロメア領域の全塩基配列を決定した結果、いくつかの既知あるいは新規遺伝子を同定するとともに、93bpからなる新規反復配列を見出し、この配列が5番、7番、17番、19番、20番、22番など、他のヒト染色体テロメア領域のみならず霊長類や齧歯類のテロメア領域にも保存されて存在していることを明らかにした。この様な方法により他の染色体テロメア領域について、さらに解析を進めることにより、テロメアあるいはテロメア特異的モチーフの機能的重要性が明らかとなり、サブテロメア領域の構造とヒト染色体の進化の理解に役立つものと期待される。

成果公表リスト

1. H.-S. Park et al., (2000). Newly identified repeat sequences, derived from human chromosome 21qter, are also localized in the subtelomeric region of particular chromosomes and 2q13, and are conserved in chimpanzee genome. FEBS Letters, 475, 167-169.
2. M. Hattori, et al., (2000). The DNA sequencing of human chromosome 21. The chromosome 21 mapping and sequencing consortium. Nature, 405, 311-319.



21番染色体サブテロメア領域に位置する93bp反復配列の構造

(a) HTRM1L1; 21qテロメアから35kbに位置する既知STSマーカー。本研究で単離したFosmidクローンF50F5の塩基配列を決定した結果、PvuII制限酵素切断部位近傍（テロメア反復配列開始点を1として7361塩基から8103塩基上流領域）に93bpの反復配列を見出した。ドットマトリックス解析の結果は7361-8103にdirect repeatsがあることを示している。(b) 7361-8103に10個存在する93 bpの反復配列の一次構造。2番目以降の反復配列中で最初の塩基配列と同じ塩基はドットで示してある。欠失した塩基を星印で示す。

(b)

5'CTGGCTAACTCTAATATATGTGTATCTTTTCAGCAATAAAAAATAATGTTTTCATAAGAATGACAACTTAATAGA
ATCAAACTATAAGCTTTAAGATTTTACGTTTCTAGTAAGTATAATATAGCTTATTTGACTAGAACTCAAGCAGAAATAGGAATTTATGCTTTTATATTCAA
TAATGTAATTTGAGATATAGTTGTTTATACACCAAAATACTATATTAATCTTATTTAACTAAGTTTATCAAAATCATGTTAACTTAAGAAACATTGGA
TCAGTTCTATATTTCTAGGAGTTTGTTGTAATATTTATTAATGCTTATTTTTCAGCCCAAGTTAGATACAGCACTTTAGAGGATTTCTAATAAGAA
TTTTCAATGCTCTCTGGATTAGAAATATCACATATACATAACATACATTAATAGATACACAAACACAAATAGAGATTTCATAGCTTTTCATCTGAAATTC

1	40	80	93	No. repeat
AGCCATGAATCAGGCATAMATACTGTGATGTTAATTTGAGACATCTCTGATCGGATTGAGAGACACACATAGCTGGTAAACACGATTTT				1
.....T.....CT.....A.....T.....				2
.....T.....T.....GT.....A.....				3
.....T.....				4
.....T.....GT.....				5
.....T.....				6
.....T.....A.....G.....				7
.....GT.....CT.....				8
.....CGT.....G.....CT.....				9
.....CGT.....G.....CT.....				10

TGGGCATATCTATGAGGGTGTCTTCTGGAAGACACTGAGATAACCATGACCCAAATGTGGATGGGCACTGATATGGTTGGCTGTGTCCTCCACCCAGATC. 3'