

News letter Vol.2

文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究

染色体オーケストレーションシステム



Contents

はじめに -領域代表ご挨拶-	3
公募班紹介	5
論文紹介	10
学会見聞録	12
班会議報告	14
今後の予定	16



本新学術領域のニュースレターもめでたく2号となった。折しも大隅良典先生がノーベル生理・医学賞を受賞され、絶滅危惧種になりそうだった日本の基礎生命科学分野が少しは息を吹き返すチャンスをもたらえるのか、ここのところあまり明るいニュースがなかっただけに久しぶりに精神が高揚した。もう一つノーベル文学賞の Bob Dylan 氏も特筆すべきことであり、賛否両論あるようであるが、受賞を願わずにはいられない。

私自身は Bob Dylan の黄金期を生で知っている世代ではない(おそらく本新学術領域の班員には流石に黄金期を生で知ってますという人は一人もいないと思うが)。氏の楽曲に最初にふれたのは既に高校時代で “Subterranean Homesick Blues” の MV を通してであった。やたら韻を踏んだ歌詞が印象に残るラップのような曲で、顔色の悪そうな冴えない若者 (Dylan 氏自身) が工事現場の前でただ、単語 (歌詞の一部) の書かれた紙を繰っていく白黒映像は 1960 年代に作られたとは思え無いインパクトが有り、当時は録画して繰り返し見た。夭折した Michael Hutchence も MV 中で本作へのオマージュを捧げていると、ここまで書いてネットで調べ出すとどうも切りがない位の数の模倣映像やパロディー映像が現在に至るまでに制作されているようであり、既に MV の範疇を超え広告映像、プレゼン映像の記念碑的作品という位置づけにもなっているようである。

氏の受賞に関わるニュースが流れる度に日本の TV で取り上げられる “Blowin’ in the wind” は、社会的、政治的な側面ばかりが取り上げられているが、歌詞の中にはかなり普遍的とも取れる (人生の問題の) 問いかけも繰り返されている。Dylan 氏自身がどのように意図してこの歌詞を書いたのか調べてみると以下のインタビューが当時掲載されていた。There ain’t too much I can say about this song except that the answer is blowing in the wind. It ain’t in no book or movie or TV show or discussion group. Man, it’s in the wind — and it’s blowing in the wind. Too many of these hip people are telling me where the answer is but oh I won’t believe that. I still say it’s in the wind and just like a restless piece of paper it’s got to come down some ... But the only trouble is that no one picks up the answer when it comes down so not too many people get to see and know ... and then it flies away. (引用：https://en.wikipedia.org/wiki/Blowin%27_in_the_Wind)

Dylan 氏は歌詞中の問に対する答えを風に吹かれる紙切れに例えている。さらに上の言葉

の後、不都合な現実から目を背ける連中を非難するコメントを発しているがその部分は割愛した。真実や真理と言われるものは中身がどうであれ捕まえることはなかなか難しい。我々が追求する生命科学の真理（そんなものがあるとして）も Blowin' in the wind であり、（もちろん我々はどのようにして風に舞う紙切れをはたき落として手に入れるかについて日々、実験という権謀術数をめぐらしているわけであるが）それが地上に舞い落ちる一瞬をつかむことはそのことを意識していようがいまいが難しい。更に苦勞して紙切れを掴んでしまった以上は、何が書いてであろうと無視できない等と陳腐なことを考えているうちに締め切りが来た。

いきなり関係のない話を長々と書いてしまったが、公募班の研究者の方々も新たに加わり、いよいよ本領域も本格始動することになった。一丸となってブレること無く縦横無尽に研究を行い真理を探求してほしい。





公募班紹介



東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 RNA 生物学研究室、助教
佐藤 薫

ショウジョウバエ Piwi-piRNA 核内複合体はトランスポゾンの発現を転写レベルで抑制するが、その分子機構は未だ不明である。私たちは、Piwi-piRNA 核内複合体がヌクレオソームやゲノム DNA と相互作用していることを明らかにしており、それらのヒストン修飾状態や相互作用ゲノム領域を決定することで、トランスポゾンの転写抑制機構に迫りたい。

慶應義塾大学 医学部、助教
山中 総一郎

私たちはトランスポゾンに代表されるゲノム上の反復配列に興味を持っています。本領域では反復配列が果たす遺伝子発現制御システムや染色体の構造維持など、その特殊な役割を明らかにしていきます。



広島大学 クロマチン動態数理研究拠点、特任助教
新海 創也

われわれが構築してきたヌクレオソームを基本ユニットとする物理モデルに、ChIP-seq によるヒストン修飾情報や Hi-C 等の近接頻度情報、および ChIA-PET による相互作用情報をメタ情報として実装することで、クロマチンドメイン内での複数の遺伝子座のダイナミックな相互作用を明らかにします。

九州大学生体防御医学研究所構造生物学分野、助教

真柳 浩太

染色体動態を担う超分子複合体の機能構造連関の研究には、細胞から原子レベルまでのワイドレンジをカバーする電子顕微鏡が大変に有効です。クロマチンリモデリング因子 FACT や、複製ヘリケース複合体等をターゲットとし、近年飛躍的に分解能が向上したクライオ電子顕微鏡を用いて解析し、その機能構造連関に迫ります。



理化学研究所、上席研究員

石井 俊輔

私達は、ストレス応答性の ATF2 ファミリー転写因子のクロマチン構造制御における役割に興味を持っています。最近このファミリーメンバーの1つである ATF7 が、ストレスによる現世代および次世代でのテロメア短縮に関与することを見出しています。本研究ではこの分子メカニズムを明らかにしたいと考えています。

かずさDNA研究所、室長

舩本 寛

セントロメアのサテライト DNA には、CENP-A クロマチンとヘテロクロマチンが互いに拮抗しながら集合し染色体分配機能統合体を形成するが、そのメカニズムは不明である。私達は、ヒト人工染色体を用いてセントロメアの集合機構を解明し、ヘテロクロマチンとの集合バランスの変動が引き起こす影響について調べる。





東京工業大学、助教
村山 泰斗

Smc5/6 複合体は、DNA 複製、相同組換え、染色体分配などゲノム動態の広域に機能する。しかし、これらの反応でどのように機能するかは不明である。本研究は、試験管内再構成解析を中心に、Smc5/6 複合体の生化学的性質を明らかにし、その機能の理解を目指す。

三重大学大学院医学系研究科、講師
竹林 慎一郎

染色体複製ドメイン構造（DNA 複製の開始や複製フォークの進行が協調して制御される染色体構造単位）を調べることができる新しい技術を用い、これまでアプローチが困難であった個々の細胞レベルでの染色体構造制御を明らかにすることを目指します。



東京大学医科学研究所、教授
中井 謙太

細胞の種類によってエンハンサーの作用が異なる等の現象を、Hi-C/ChIA-PET/ChIP-seq 等のゲノムワイド情報を通して理解するためのプラットフォーム（レポジトリシステム）を構築し、班員からのデータやフィードバックを受け付ける。

自然科学研究機構 基礎生物学研究所、准教授
坪内 知美

本研究では染色体 OS 研究に「多能性誘導」という時間軸を導入します。分化した細胞に、多能性(体を構成する全ての細胞種に分化する能力)を導入する技術は、再生医療へ応用が期待されていますが、その分子機構は明らかになっていません。私たちは細胞融合の系とイメージングを駆使してこの過程の染色体 OS に迫ります。

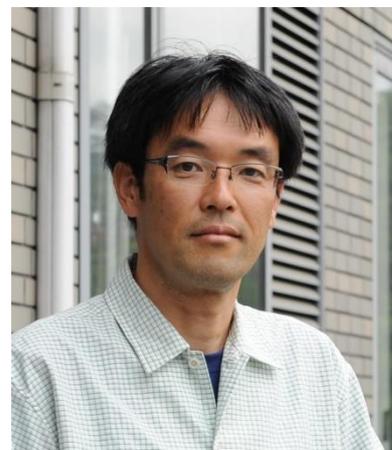


広島大学理学研究科数理分子生命理学専攻、特任講師
落合 博

近年、3C 関連技術により遺伝子発現とゲノム領域間相互作用の関係が明らかになりつつあるが、これらが如何にして 1 細胞中で動的に振る舞うかについては未だに謎が多い。本研究では、特定内在遺伝子の核内局在および転写活性の同時可視化技術を利用し、高次ゲノム構造の動態と転写活性の関係性解明を目指す。

徳島大学先端酵素学研究所、教授
立花 誠

胚性幹細胞の増殖や未分化性維持における H3K9 メチル化の意義を明らかにする。また、メチル化酵素と脱メチル化酵素がどのように協調しあって H3K9 メチル化のレベル維持に関わっているのかを明らかにする。





京都大学白眉センター／大学院生命科学研究科、特定助教
林 眞理

染色体の末端はテロメアによって保護されています。この保護が解かれると染色体末端が融合し、細胞周期停止、細胞死や染色体不安定化、ひいてはがん化など様々な問題が引き起こされます。

我々は特に、染色体融合によって引き起こされる有糸分裂期 (Mitosis) 停止に着目し、そのメカニズムを明らかにすることを目指します。

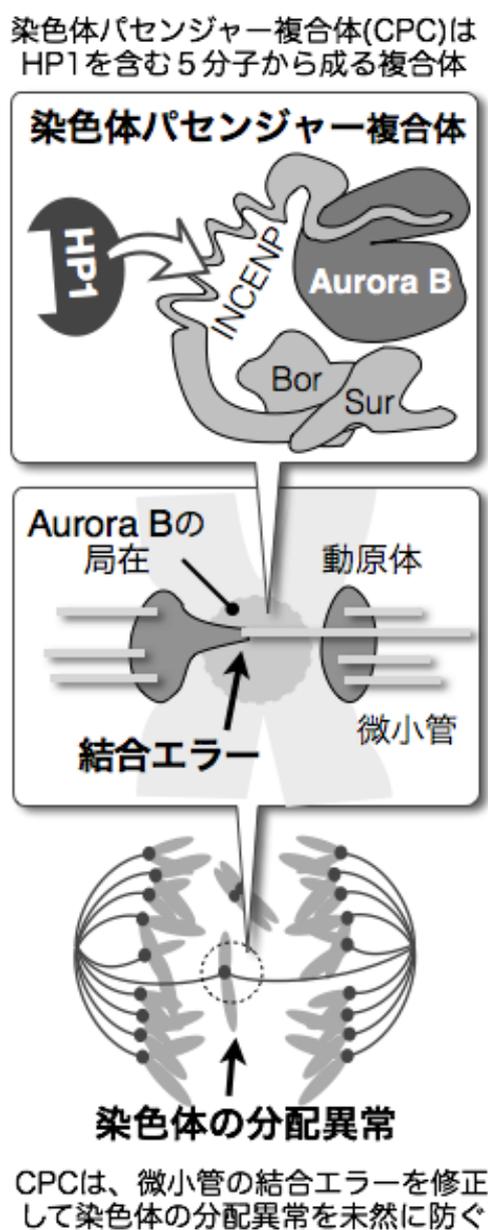
染色体不安定性は、がん組織を構成する細胞の不均一性を増大させる要因であり、病期の進行したがんに共通して現れる性質です。その主な原因は、M期における染色体分配過程の異常にあることが指摘されているものの、他方でM期制御分子の遺伝子変異はほとんど見つからず、何故がん細胞が染色体分配を失敗してしまうのか、その病理機構はよくわかっていません。染色体を過不足なく分配するためには、染色体を分ける微小管と正確に結合することが必須ですが、それはAurora Bのキナーゼ活性を含む染色体パセンジャー複合体（Chromosomal Passenger Complex; CPC）の機能に負うところが大きいことが知られています。

今回私たちは、Aurora Bが十分な活性を有しCPCが適切にはたらくためには、ヘテロクロマチンタンパク質のHP1が不可欠な役割を持っていることを見出しました。即ち、HP1は、セントロメアに局在するCPCのINCENPに直接結合して、Aurora Bのキナーゼ活性に対してアロステリックな効果を持つ活性化因子であることを明らかにしました（図）。驚いたことに、CPCに結合するHP1の量はいろいろな臓器由来のがん細胞で著しく減少していることが分かりました。このことから、従来からの通説とは異なり、がん細胞では広くAurora Bの活性はむしろ低下していることがわかってきました（Abe et al., 2016 Dev Cell）。Aurora Bはセントロメアにおいて、複数のM期キナーゼやコンデンシンとの間に正のフィードバック制御を形成しているというこれまでの知見を合わせ考えると、セントロメアはAurora Bによるシステムの制御によってその構造と機能が維持されていると捉えることができ、がん細胞ではそのシステムが崩壊して染色体分配に異常を来すという説明が妥当であるように推察されます（Abe et al., 2016 Cell Cycle）。

ところで、我が国の腫瘍学を先導してこられた菅野晴夫先生が、病理医としてがんの形態と向き合う立場から、著書「癌の生物学」（南江堂、1979年）の序文のなかで、“がんが正常と異なるのは質的なことではなく量的なことであり、組み合わせであり、不完全さである”と説かれています。今日ではゲノム解析技術の発展とともに、分子の「質的变化」に重きをおいたがんの理解が進みました。しかし、こうして明らかになりつつある染色体不安定性の分子機構をみると、複合体の「組み合わせ」や「不完全さ」をもたらず「量的変化」にこそ病理学的な意義があることを教えられます。菅野先生が形容されたがんの何たるかは、形態学にとどまらず分子レベルに至っても真であることを目の当たりにすると、いずれの次元でも「生命機能を支えるシステムの崩壊」ががんの病態を的確に言い当てていることが示唆されます。本領域の目標に掲げる染色体のシステム制御の解明に、病理的な知見から迫れることは少なくないはずと意気込んでいます。

関連文献

1. Abe, Y., Sako, K., Takagaki, K., Hirayama, Y., Uchida, KSK., Herman, J., DeLuca, JG., and Hirota, T. (2016) HP1-assisted Aurora B kinase activity prevents chromosome segregation errors. *Developmental Cell* 36: 487-497.
2. Abe, Y., and Hirota, T. (2016) System-level deficiencies in Aurora B control in cancers. *Cell Cycle* 10: 1-2.





ゴードン会議「centromere biology」に参加して

大阪大学大学院生命機能研究科
石井 浩二郎

7月24日から29日まで米国バーモント州マウント・スノーにおいて開催されたゴードン会議「Centromere Biology」に参加してきました。その個人的な感想をいきおい書き殴らせていただきます。

デューク大のBeth SullivanがChair、スタンフォード大のAaron StraightがVice Chairを務めたこの会議、最先端研究でセントロメア・動原体分野を牽引するそうそうたるメンバーが世界中から集まってきていました。私にとっては、論文上での無機質なアルファベットの組み合わせでしかなかった多くの人々が、かたちと声と個性をもった生身の存在に昇華される貴重な機会となり、やはり学会に行くことは大切だな、億劫がっているのはダメだな、と改めて痛感した次第です。

会議全体を通じて私が驚かされたのは、その雰囲気のとやかさです。論文で見る限りでは分野は非常にcompetitiveであり、戦闘的な雰囲気に陥りがちなことを少々想像していたのですが、実際にはそんなギスギス感は全く感じられず、会議は建設的で常にリスペクトとユーモアにあふれていました。それがゴードン教授のなせる業であれば本当に素晴らしいことです。いい意味で大人の感覚を持ったプロフェッショナル集団なのだと感じました。今後の論文動向に興味深く見守りたいと思っています。

会議では、フレッド・ハッチンソン癌研究センターのSue BigginsがKeynoteセッションで行った精緻かつパワフルな生化学の発表が特に印象的でした。彼女と共同研究を進めるワシントン大のChip Asburyも別のセッションで見事な生物物理学的解析結果を披露しており、分野の一つの大きな潮流を感じます。またコネチカット大のBarbara Melloneやペンシルバニア大のMichael Lampsonらが提示した、減数分裂あるいはその後のセントロメアの差別化を通じた進化選択に対する分子生物学的考察もたいへんに興味深いものでした。さらにセントロメアに特徴的なエピジェネティクス制御として、エジンバラ大のBill Earnshaw、ウィスコンシン大マディソン校のJiming Jiang、ミズーリ大のJim Birchler、さらには当新学術領域から大阪大の深川竜郎さんらが巨視的観察を分子レベルの理解につ

なげる見事な発表を行っていました。また今回の会議を通じて私には、ncRNA とセントロメアクロマチン構造の関わりの可能性が強く印象に残っています。カリフォルニア大サンタクルーズ校の Karen Miga、ハイデルベルグ大の Sylvia Erhardt、エジンバラ大の Robin Allshire と Nick Gilbert、マサチューセッツ総合病院の Michael Blower、またスタンフォード大の Aaron Straight のグループらがそれぞれ独立に、RNA とクロマチンの関連を深く印象づける発表を行っていました。まだまだ萌芽的で断片的な段階ではありますが、今後のセントロメア研究のひとつの方向性を示唆していると感じます。

会期中に行われたポスター発表もクオリティーの高い内容のものが非常に多く、この分野の更なる発展の可能性を強く感じます。かく言う私の拙いポスター発表にも非常に多数の有意義なレスポンスがもらえ、自分の今後の研究展開に大いに励みになりました。当新学術領域の研究などを通じ、この分野の発展に私も貢献できることを願っています。次回のこのゴードン会議「Centromere Biology」は 2 年後の予定です。私の目標のひとつにしたいと思っています。なお、スタンフォード大の Aaron Straight とワシントン大の Chip Asbury は今冬の横浜での第 39 回日本分子生物学会にも来日してくれます。また優れた話とその後の進捗が聞けるのは今からたいへんに楽しみです。



写真 1：今回のゴードン会議「Centromere Biology」の会場となったマウント・スノー・リゾート

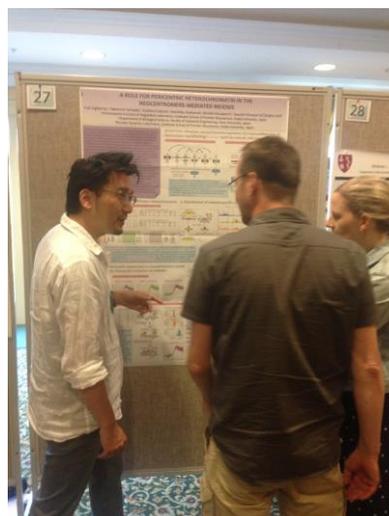


写真 2：Vice Chair の Aaron Straight の許可の下、特別撮影した私のポスター発表風景です（決してヤラセではありません。東大分生研の丹野悠司さん、撮影協力ありがとうございました！）。



東京工業大学大学院生命理工学研究科
岩崎 博史

新学術領域

「染色体オーケストレーションシステム」第3回領域会議
平成28年 7月19日（火）～ 7月20日（水）（山形 瀧波旅館）

本新学術領域の第3回領域会議が山形赤湯温泉の瀧波旅館で開催されました。第1回領域会議は2015年10月9日東京大学向ヶ岡ファカルティハウスで、第2回は国際会議、若手の会を併催して、2016年3月1～3日の日程で淡路夢舞台国際会議場於いて開催されたのを受けて、今回が第3回目ということになります。2016年4月に公募班員13名が採択され、当初からの計画班員他、班員の研究室の大学院生、学術調査官、領域評価者など合計40余名が一同に会する初めての領域会議となりました。計画班員は既に2回の領域会議で研究報告をしていたので、今回は特に公募班員の研究について中心的に深い議論ができるよう、公募班員の発表&ディスカッション時間が十分にとられました。

また、来春に企画されているロンドンでの国際領域会議開催に代表される今後の会議予定、アウトリーチに関連してサイエンスカフェの協力依頼など、当該領域に関連したアクティビティーについて、白髭領域長より説明がありました。

山形の老舗旅館で開催しましたが、きわめて味わいのある旅館であることに加え、缶詰状態で会議をするには、大きすぎず小さすぎず、まさにちょうどのサイズであったため、一同密にサイエンスの議論ができました。早速、共同研究の話がスタートしたところもあると聞いております。

2日間という短い時間ではありましたが、極めて有意義な会議となりました。



写真1：参加者全員での集合写真



写真2：白髭領域代表による今後の会議&イベント予定についての説明



写真3：領域会議風景。活発なディスカッションが行われました。



今後の予定



サイエンスカフェ

日時 2017年1月17日

会場 SuperDeluxe 六本木



第4回領域会議

日時 2017年2月20日~21日

会場 The Royal Society(LONDON, UK)

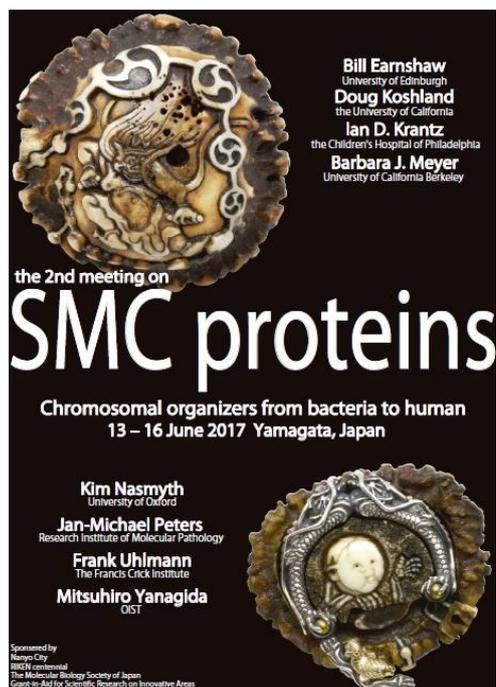


The second international meeting on SMC proteins

日時 2017年6月13日~

場所 山形県南陽市

<http://www.smcproteins2017.org/>





News letter VOL.2

<http://www.chromosomeos.com/>

平成27年度～平成31年度

文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究（研究領域提案型）

「染色体オーケストレーションシステム」

ニュースレター No.2

2016年10月発行