

News letter Vol.4

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



目次

1) 巻頭言(計画班より)	1
2) ロンドン班会議報告	5
3) SMC ミーティング報告	7
4) 第2回サイエンスカフェ報告	9
5) 成果発表	12
6) 今後の予定	17

ANNEX

第2回サイエンスカフェアンケート結果

巻頭言（計画班より）

「研究テーマについて」

大阪大学生命機能研究科
深川 竜郎

「何をテーマとして、どのように研究を進めるか？」これは、研究者にとって最も本質的な命題である。「好きなことを、あるいは、知りたいことを、ただひたすら研究すれば良い」と、皆さんは言われるかもしれない。それは、本質的には正しいのであろうが、やみくもにやっているだけでは、なかなか飯も食えないし、成果も挙げられない。職業的研究者としては、「成果を挙げながら、誰も知らない真のオリジナルな発見もしたい」と願っているはずである。私自身もそうありたいと思うが、これまでの研究者人生を振り返っても、うまくいったことばかりでもないし、今後どういうテーマで生きていくべきか、についてもいつも考えている。先日も、研究科の同僚の先生と「一生やって行ける研究テーマは、何か」という話題でかなり議論した。結局、その答えは得られていないし、私自身、人様に偉そうにモノが言えるような立場でもないが、自分に対する鼓舞と思って、自分のやってきたことを振りかえり、今後どのようにやっていくべきか、この拙文に留めてみたい。

私は、ゲノムや染色体構造に関する研究で学位を取得した後に、まさしく直感で「面白そうだから」という理由で、人工染色体やセントロメアを研究する研究室においてポスドク研究を開始した。1995年にポスドクとなり、キネトコア・セントロメアに関する研究を始めたが、その頃は、キネトコア・セントロメア構成因子は CENP-A、-B、-C くらいしか同定されていなかった。それでも、この研究分野は、熱い研究者が多く、この3つの因子でキネトコア構造についていろいろな議論が、学会や論文中でされていた。私もそのような議論に真剣に耳を傾けたが、一方で「3つの因子くらいでキネトコアの全体構造は説明できるのか？もっと他の因子があるのでは？」という内心モヤモヤした気持ちで研究を行っていたのを覚えている。結局ポスドク時代には、CENP-C に関する研究を行い、どうにか論文にまとめたが、その頃、ゲノム解析と質量分析技術がどんどん進むのを文献や学会などで知り、自分も将来、質量分析技術を使ってキネトコアの新規構成因子を決定してやろうと考え、これを中心としたテーマで数年やれると言う青写真を描いていた。そして、ポスドクを終えた2000年頃に日本に帰国して始めたテーマは、「CENP-C に結合する新規キネトコアタンパク質の同定」である。発想は単純で、これまで研究してきた CENP-C タンパク質を免疫沈降法で引っ張ってきて、結合タンパク質の配列を質量分析技術で決定しようという試みである。しかし、色々な工夫を何度も行ったが、ゲノム配列情報がまだまだ不十分であったことと、生化学的精製が不慣れであり、真の相互作用タンパク質が共沈降できなかったと言う理由でなかなか新規キネトコア構成因子は同定できなかった。そうこうしているうちに、酵母やマウスなどで見つかったキネトコア構成因子のホ

巻頭言（計画班より）

モログを同定するなどで、CENP-H や CENP-I など、CENP-A、-B、-C に加わるキネトコア構成因子が取れてきたので、CENP-H や CENP-I の機能解析にテーマを微修正した。研究キャリアの若い段階では、難しすぎる研究テーマに固執しすぎないで微妙にテーマを修正する姿勢も重要だと思う。ただ、あまりにも簡単すぎる研究を行うと、「つまらない」と言われがちなので、そのさじ加減に研究者のセンスが表れるのだと思う。私自身は、CENP-H や CENP-I の機能解析を行いながらも、今度は「CENP-H や CENP-I と結合する新規キネトコアタンパク質の同定」を目指した。研究過程で精製のコツもつかみ、ゲノム配列の整備もよくなっているため、CENP-H と CENP-I に共通して結合するタンパク質に焦点を当て、それらの質量分析解析を行うことで 10 種類以上の新規キネトコア構成因子を同定することができた。これらの新規因子が、キネトコアに局在することを確認した時は、「当たった」と確信できた。

CENP-H、-I と結合するキネトコアタンパク質同定に関する最初の論文発表は 2006 年であるから、自分主導で研究を始めてからの数年のテーマ設定としては割に良かったと思っている。その後もいくつか新しいタンパク質が見つかって論文発表も進み、他の研究者の研究も合わせると、セントロメアの上には、CENP-A を含むヌクレオソームの上に 16 種類の CCAN と呼ばれる構成的セントロメア構成因子が集合し、10 種類の KMN と呼ばれる複合体が CCAN に結合して、微小管と結合できるキネトコア構造が形成されることが 2008 年くらいまでにわかってきた。さらにこの骨格に加えて、チェックポイントタンパク質、モータータンパク質、クロモソームパッセンジャータンパク質、ヘテロクロマチンタンパク質、コヒーシン、コンデンシンなどを含めるとキネトコアを構成するタンパク質はゆうに 100 種類を超える。95 年の頃に提唱されていたキネトコア構造のモデルと比べると隔世の感がある。私たちは、CCAN と KMN を中心にそれらの機能解析研究を地道に行っていけば、後 20 年から 30 年続けるテーマとしては、十分かなと 2008 年頃は思っていた。当時は、培養細胞を用いた遺伝子破壊では、DT40 細胞を用いることが優位であったし、少し構造生物学的な仕事も始めたので、遺伝学に生化学と構造生物学を組み合わせながらじっくり研究をすれば長年続けられる良いテーマだと思っていた。

しかしながら、世の中の研究スピードは、予想を超えるものである。まず、予想以上に多くの人が、キネトコア・セントロメア研究に参画してきた。特に構造生物学者にとっては、キネトコア・セントロメアはタンパク質複合体として魅力的なターゲットと映るらしく、これまでキネトコア・セントロメアと縁のなかった人を含め、研究者人口が急増した。それに伴い、クライオ EM など技術的な進展も目覚ましい。この染色体 OS 領域でも課題としているタンパク質複合体の再構成などは、現在ものすごいペースで行われている。また、遺伝子の機能解析に関しても、CRISPR/Cas9 の登場で遺伝子改変は、劇的に効率ようになった。かつて DT40 細胞を用いることで優位にあったノックアウト実験も、CRISPR/Cas9 を使えば、多くの細胞で実験可能である。

巻頭言（計画班より）

このような、世界の研究の状況の中では、新規タンパク質を同定して、機能解析をしていた 2000 年代半ばに考えていたようなペースでやっていたら、あっという間に世界の研究業界からとり残されてしまうと予想される。だからと言って、スピードで勝負しようにも、パワーの点での劣勢は否定できない。「どうやったら、この分野で世界に比して研究をやっていけるか?」と常日頃から考えている。やはり 20-30 年やっていけるテーマなど簡単に見つからないのである。それなら、思い切り研究テーマを変えた方が良いのだろうか?

結論は、やはり「自分で正しいと思ったことについて、こだわってやり続ける」に尽きるのではないかと考えている。例えば、キネトコア再構成についても、現在、構造生物学者達の行っている再構成は、ある種の構造のスナップショットを作成しているにすぎない。つまり、キネトコアの構造が細胞周期の進行に伴ってダイナミックに変わっていれば、その点も考慮した再構成を行わなければならない（実際、ダイナミックに変わっている）。ずっと同じ対象と付き合っていれば、他の人には見えない特徴が見つかるはずであり、そこにユニークな点を見出せると、私は思っている。このような視点に立てば、同じテーマで、同じことを目指しても、真にオリジナルな発見は可能である。この「自分で正しいと思ったことについて、こだわりを持ってやり続ける」時に、気をつけなければならないのは、「自分の古い考え方や技術に固執し過ぎないで、柔軟に色々なことを吸収しながら進める」ことが必要であるという点である。染色体の高次構造を見るためには、現在 Hi-C 技術は欠かせないし、それが今、1 細胞レベル行われる時代になっている。タンパク質の構造解析を行おうとすると従来の X 線結晶構造解析に加えて、クライオ EM 解析が必須になりつつある。CRISPR/Cas9 なども含めて最新の手法は、どんどん取り入れるべきである。自分の解明したい課題には、「強いこだわり」を持ちつつも、そのアプローチに関しては、自分が従来進めてきた方法に最新の手法を柔軟に取り入れることが大切だと思う。また、学説についても、自分の説にこだわりを持ちつつも、他人が違うことを言ったら、一歩引いて、自説を検討してみることも重要だと思う。このような姿勢で研究を行っている、新しいことが何らかのきっかけで見つかり、自然と興味の方角も変わることがあるか知れない。そこで本質的な課題を見つければ、10 年 20 年規模でやるべきテーマに軌道修正を加えても良いかもしれない。

よく「流行りのことをやるべきでない」とか、「テーマは独自性を持って」とか言われる。これは、バランスの問題ではないかと思う。もちろん、安易に流行りの分野を真似することが良いとは思わないが、ある程度流行りの技術は使うことが賢明だし、それを「流行り」だから「独自性がない」とは言わないと思う。テーマに強いこだわりをもって、研究を進めれば、どのようなアプローチをとろうとも、自ずとそのよう研究は「独自」のものとなると思う。私自身、国立大学の定年を節目とすると、後 15 年間研究ができる。現在行っているテーマが、15 年間のテーマとして本当に適切な規模と狙いであるかどうかは、まだその答えを知らない。しかし、自分の知り

巻頭言（計画班より）

たいことに「強いこだわり」を持って、今のテーマで邁進したいと思う。そして、15年後に今のテーマ設定の是非を考察したい。最後になったが、このような新学術領域研究で特に自分より若い人たちから「新しい技術や考え方」を学び、自分の研究の進め方を考えるのは大変好きである。ぜひ、班会議などで私と議論していただきたい。このようなグループ研究を可能にしてくれた白髭代表や班員の皆さんに感謝して筆を置きたい。



ワンコ蕎麦 105 杯の偉業達成！

ロンドン班会議報告

東京大学総合文化研究科大学院生（白髭班分担・岡田研究室）

山口 幸佑

「染色体オーケストレーションシステム」第4回領域会議

平成29年2月20日(月)～2月22日(水) (The Royal Society, London)

この度、本新学術領域の第4回領域会議が開催されました。今回は初の海外での班会議ということで、1660年に設立され、イギリスで最も古く、かつ最も権威のある学術団体であるThe Royal Societyの所有する建物で領域会議が行われました。アイザック・ニュートンやトマス・ヘンリー・ハクスリー等の著名な会員を輩出する荘厳な雰囲気もさることながら、The Royal Societyの“Nullius in verba”(ラテン語で「言葉によらず」)、つまり、「権威に頼らず証拠(実験・観測)を持って事実を確定していく」という近代自然科学の客観性を強調するものである」という基本理念に相違ない、諸先生方の研究報告に圧倒されました。

白髭克彦領域代表による、現在のクロマチン高次構造解析のトピックを交えた開会挨拶を皮切りに班会議は始まり、当初からの計画班員・公募班員他、班員の研究室のメンバー、大学院生等の研究報告がなされ、それぞれの研究内容について深い議論ができるよう、発表・質疑応答の時間が充分に取られていました。それぞれの研究班の発表終了後、多数の質疑応答がなされ、規定時間を超過することがまあり、また、コーヒープレイクや昼食の最中においても、活発な意見交換がなされ、各々の研究に対するリスペクトと建設的な姿勢を垣間見ることができました。

また、班会議3日目には、アドバイザーであるDr Frank Uhlmann主導のもと、フランシス・クリック研究所の見学をさせていただきました。フランシス・クリック研究所のDNA二重らせん構造を象徴する建築デザインも圧巻でしたが、研究の透明性を体現するような全面ガラス張りの研究・実験スペースや、休憩所に多数のデスクがあり、多くの方が研究についてのディスカッションをされていることが印象的でした。見学終了後には班会議の締めとして、白髭克彦領域代表によるフランシス・クリック研究所でのセミナーが行われ、多数の方との意見交換をされておりました。3日間という短い期間ではありましたが、諸先生方の研究内容や異国での研究体制等に触れることができ、自分にとって非常に有意義な班会議となりました。



写真: フランシス・クリック研究所ーパノラマ写真

「The 2nd meeting on SMC proteins」に参加して

国立遺伝学研究所 染色体生化学研究室

村山 泰斗



写真1(学会風景):

光栄にも発表の機会をいただきました。
それにしても、太ったなあ。。

本領域の白髭先生、平野先生、そして名古屋大学の西山先生の3人がオーガナイザーを務められておりました。

会議では、エジンバラ大の William Earnshaw が Keynote session を行い、体細胞分裂期における染色体凝縮に関する過去から最新の研究を非常にエレガントな結果とともに話されていたのが大変印象的でした。今回特に記憶に残ったのが、chromosome conformation capture (Hi-C)による染色体構造の解析でした。ハーバードメディカルスクールの David Rudner、フランススクリック研の Frank Uhlmann、IMP の Jan-Michael Peters、NKI の Benjamin Rowland、そして William Earnshaw のグループがそれぞれ独立に Hi-C 解析の発表を行っていました。SMC 複合体による染色体構造形成のモデルは、それぞれのグループで差異はあるものの、この解析は SMC 複合体研究の一つの大きな流れになっていると強く感じました。一方で、精製したタンパク質を用いた試験管内再構成実験による SMC 複合体の機能解析も非常に刺激的でした。特に TIRF 顕微鏡をつかった一分子解析で、EMBL の Christian Hearing が染色体凝縮に関わるコンデンシンの、名古屋大の西山先生が姉妹染色体接着の本体であるコヒーシンの DNA 上でのダイナミクスを詳細に解析されていました。また KAIST の Byung-Ha Oh と Lausanne 大の Stephan Gruber のグループがフラグメントを組み合わせた結晶構造解析でコンデンシンの全体の構造モデルを提唱していたほか、テキサス大の Hongtao Yu がコヒーシンの制御サブユニットの結晶構造解析と生化学的再構成実験を組み合わせ、コヒーシンの DNA 結合と解離反応について興味深い分子モデルを提唱していました。かくいう私も、コヒーシンの DNA 結合に関する研究に関して発表する機会をいただき、たくさんのフィードバックを頂くことができて、大変貴重な経験をさせていただきました(写真1)。この会議は再び 2 年後

SMC ミーティング報告

に行われるとのことですので、また是非とも参加したいと思っています(写真2)。

最後にこの場を借りて少しだけ宣伝を。7月より国立遺伝学研究所で研究を開始いたしました。主に精製タンパク質をつかった再構成解析で SMC 複合体の機能解析を行なっていく予定です。学生さん、ポスドク志望、もし興味がありましたら、是非ご連絡ください！



写真2(一堂に会した世界中の SMC 研究者たち):
素晴らしい学会となりました。南陽市の皆様！手厚い歓迎、どうもありがとうございました。

第2回サイエンスカフェ報告

第2回サイエンスカフェ「猫に捧げるサイエンス」に参加して

東京工業大学科学技術創成研究院
細胞制御工学センター
岩崎博史

上記タイトルは「第2回サイエンスカフェ」となっていますが、正確には「サイエンスバトル」でして、そうすると、「サイエンスバトル」としては第一回目なのですが、ややこしいので、「第2回サイエンスバトル」とします。とにかく、カフェがバトルになったということは、特筆すべきことです。なぜかって？それは、あとで。

今回も六本木のクラブ。そんなところでのサイエンスバトルとは何なんだ？と、軽いノリで参加しました。いや、この企画は白髭代表の肝入りのアウトリーチなんで、ちょっと冷やかしてやろうという、ただそれだけです。ところが、どっこい、そう単純ではなかった。バトルが開催されたのが5月8日。で、私が今原稿を書いているのが、8月26日。3ヶ月前の記憶なんて、脳が萎縮しているポンコツには、思い出せる由もありません。で、中川さんや News letter のエディターの石井さんに当日の資料集めをお願いして、脳のどっかに隠れているであろう記憶をどうにか呼び起こして書いています。軽いノリで、酒食らっていた私には、後の祭り、でした。。

今回、「猫に捧げるサイエンス」の講演者は谷村省吾さん(名古屋大学)と宮沢孝幸さん(京都大学)で、司会は前回と同じく日本美術ライター・解説でお馴染みの橋本麻里さん。谷村さんは物理学者で宮沢さんはウイルス学者。両サイエンティストが猫に捧げるサイエンスとは？それだけで、参加者は興味津々です。

猫を逆さにして上から落とすと、くるりと一回転して見事に着地します。それを自ら身振り手振りで体現し、最初のつかみに使った谷村さん。彼の修士論文は「トムとベリー：トムとベリー：量子力学および古典力学の微分幾何学的側面とゲージ理論について」と題し、ファイバー束とゲージ場の幾何学を使って猫(トム)の宙返りやベリーの位相に共通する数学的構造を解明した、そうです。20 余年もまえに、一回転するとなぜか元には戻らないゲージ猫を示しています。で、ゲージ理論を一生懸命説明してくださったのだけど、萎縮脳保持者のポンコツには、やっぱり、よくわかんなかった。残念。

そして、宮沢さんは、「猫は菩薩か宇宙人か」という、これまた、摩訶不思議なタイトルでしたが、こちらはウイルスのお話でした。猫はかなりの割合(たしか、成猫の 30%ぐらい)がエイズウイルスに感染しているとのことです[正確には、猫エイズウイルス(FIV)でヒトのエイズウイルス(HIV)とは違いますが]。こんなにエイズにかかっていたら、猫は絶滅しちゃうんじゃないかと思われそうですが、実際は、猫は FIV とうまく共存しています。なので、いずれ、ヒトは HIV と共存すると思いますよというのが、宮沢さんの持論。そこで、橋本さんだったか、フロアからだったか、質問「それはいつごろ？あと5年とか10年とかで、エイズは根絶できるってことです

第2回サイエンスカフェ報告

か？」「まあ、そうですね。100年とか200年でいけるんじゃない？1000年はかからないと思うけど」というお答え。質問者はちょっと、がっかりのようでした。もう少し早くエイズがなくなると期待していたようです。こちらは進化の話ですので、それなりに時間はかかります。で、「猫は菩薩か宇宙人か」ということに関しては、猫は源氏物語にもでてくる身近なペットであり、最近ではアニマルセラピーで活躍しているので「菩薩」であり、谷村さんと同じく猫の宙返り能力を引き合いにだされて、これは内村航平選手を超える空間認知能力を保持しているから「宇宙人」以上であると結論付けられました。ご自身の夢は、総合猫学研究所設立とのことです。生物系のお話でしたので、ポンコツにもついていけました。で、特筆すべきは、宮沢さんのトークはすごい。芸人以上でした。と、ポンコツは、ひとしきり関心しっぱなしでした。その後、橋本さんのナビゲーションで両先生どうし、また、両先生とフロアとの、質疑応答、ディスカッションタイムでしたが、それが、カフェという悠長なものでなくて、まさしくバトル。最初に申し上げた意味は、まさにこれです。でも、なぜかどこかはぐらかされたところもあって、「猫につままれたような」とは橋本さんの弁ですが、バトルがプロレス的で、それはそれでお愛嬌でした。結果、ポンコツにとって、萎縮した脳のなかで、まだどうにか生存していて、でも普段使っていない脳細胞を心地よく刺激するには余りあるイベントとなりました。

JKと思いき若い女性やポンコツ筆者と変わらぬ年配の方まで、今回もお客さんの顔ぶれは多種多様。皆様、それぞれ、大いに楽しまれたようです。終了後のアンケート(結果を巻末に掲載していますので、御覧ください。)で、「vol.3 も楽しみ。ゴングがほしい。」と書いて下さった方がいますが、それが、今回のバトルの妙味を的確に表していると思います。次回も期待できそうです。



「ヌクレオソームを持たない染色体を作る」

理化学研究所 平野達也

分裂期染色体はいかにして構築されるのか？これは私が大学院生時代から 30 年以上に渡って研究してきた問題です。皆さんもご承知の通り、教科書を紐解けば、どの教科書にも判で押したように同じ説明があります。まず裸の DNA がヒストンと結合してヌクレオソームを作り、それが折り畳まれて 30 nm 繊維ができ、さらにループが形成されて、、、云々。いわゆる染色体の階層制モデルです。過去 20 年の研究から高次染色体構築の主役はコンデンシンであることがはっきりしてきたので、コンデンシンはこうした階層の最終段階を担っていると理解すれば良いだろう、多くの研究者がそのように考えていました。

ところが、本論文では、「ヌクレオソームがなくても分裂期染色体様の構造を作ることができる」というのです。この結論は、多くの研究者の間で大きな驚きをもって迎えられました。一言でいえば、複雑な階層制なんて考えなくてもいいかもしれない、ということです。論文の中では、「コンデンシンはヒストンよりも進化的起源が古いので、この結果はそれほど驚くべきではないのかもしれない」とかなんとか、もっともらしく議論していますが、この観察は私自身にとっても大きな驚きでした。内容の詳細については、原著論文を読んでいただくのが最善ですし、日本語の解説も執筆しているのでそちらも参考にさせていただきたいと思います(新富圭史・平野達也 [2017] ライフサイエンス 新着論文レビュー <http://first.lifesciencedb.jp/archives/16664>)。本稿では、別の視点から本論文の背景を振り返ることにします。

本研究の肝は2つあります。1つは、カエル卵抽出液に導入する基質として、これまで使ってきたカエル精子核の代わりにマウス精子核を使ったこと。もう1つは、抽出液中でのヌクレオソーム形成を抑制するために、ヒストンシャペロン Asf1 を免疫除去するというトリックを使ったこと。いずれも、この仕事を中心となって進めた新富圭史くんのアイデアです。

私たちのグループは、カエル精子核と6種の精製タンパク質を混ぜるだけで分裂期染色体様構造を試験管内に再構成できることを 2015 年に報告していました(Shintomi et al., 2015, Nat Cell Biol.)。しかし、カエル精子核はもともと内在性の H3-H4 をもっているため、これらを実験的に操作することは難しい。そこで、ほぼ全て(～99%)の H3-H4 を失っているマウス精子核を基質として利用することを考えました。ただし、H3-H4 を DNA に載せるためには専用のシャペロンを発現・精製しなければならない。これを達成するためにはしばらく時間がかかるだろうということで、まずパイロット実験として、マウス精子核を単離してカエル卵抽出液と混ぜてみることにしました。

ここで助けを仰いだのが、本領域・本計画班の分担者である大杉美穂さん(東京大学)です。彼女たちはマウスの卵母細胞や受精卵を材料として染色体動態の研究を進めていました。そして、マウス卵母細胞をつぶして抽出液を調整し、マウス精子核を混ぜるという超絶技巧的な実験(カエル卵から抽出液を調整するのは桁違いに難しい)までしていました。そこでマウス精子核は大杉さんのグループから提供してもらうことにした訳ですが、もし彼女ら自身が抽出液を用いた試験管内アッセイをしていなかったとしたら、とりあえずカエル卵抽出液と混ぜてみようかと気軽に考えることはできなかったかもしれません。マウス精子核単離の技術については、大杉研・井上

成果発表

玄志さんの貢献が大きいことも強調しておきたいと思います（大学院生の渡邊大志くんにも手伝ってもらいました）。本新学術領域の採択が決まったのが 2015 年 6 月、マウス精子核を用いた最初の実験を新富くんがラボミーティングで報告したのが同年 7 月 14 日。そういう意味では、今回の成果は本新学術領域の誕生と見事にカップルしています。

さて次に、もう1つの肝である Asf1 の話です。実は、Asf1 は新富くんの大学院生時代（東京工業大学・岸本健雄研究室）の研究テーマのひとつでした。実際、本研究で最初に用いた Asf1 抗体は当時の直接の指導教官であった大隅圭太さん（現・名古屋大学）と彼と一緒に作製したものです。こうした背景から、マウス精子核がカエル卵抽出液で染色体に変換することを確認した時点で、次に Asf1 を除去した抽出液を試してみることは彼にとって自然な流れでした。そうでなければ、大量のヒストン抗体を使ってヒストンそのものを免疫除去するという別の方策を試みていたかもしれません。ここで注意しておきたいことは、これまで汎用してきたカエル精子核を基質とする限り、Asf1 除去は染色体構築になんの影響も与えないのです（すでに H3-H4 をもっているため、他のシャペロンが H2A-H2B を載せてヌクレオソームを作ってしまう）。しかし、マウス精子核を用いると、ヌクレオソーム形成がほぼ完全に抑制されるにも関わらず、染色体様の構造ができてしまったという訳です。

ここに、興味深い歴史的背景がもうひとつ重なってきます。実は 20 年以上前に、同じくカエル卵抽出液を用いた実験によって、「リンカーヒストンは分裂期染色体構築には必ずしも必要ではない」ことが示されていました。そして、その実験をしたのは若き日の大隅圭太さんだったのです（Ohsumi et al., 1993 Science, 263:2033-2035）。当時はコンデンシンが発見される以前のこと。リンカーヒストンのリン酸化が染色体凝縮を引き起こす要因ではないかと考えられていたため、この観察は大きな驚きをもって迎えられたのです。このように考えると、今回の成果はヒストンの岸本・大隅研とコンデンシンの平野研を橋渡ししただけでなく、新富くんの博士論文と大隅さんの仕事を合わせてさらに大きく発展させたということになります。まさに、大団円。人の繋がりと息の長い基礎研究の継続がいかに大切であるかを証明しているようです。

さて、この研究はこれからどこへ向かうのでしょうか？やるべきことは山積しています。上記のように、今回の成果はあくまでパイロット実験から生まれた副産物でした。当面の目標の1つは、マウス精子核と精製タンパク質を用いて染色体を再構成することです。また、カエル精子核を用いた再構成系でもコンデンシン I（及びそれを活性化する Cdk1-cyclin B）を組換え型に置き換える必要があります。さらに、コンデンシン I とコンデンシン II の機能的相互作用を明確にすることに加えて、最終的にはコンデンシンの分子活性と巨視的な染色体構築を結びつけなくてはなりません。私も 50 代半ばを過ぎ、大学院生時代から向き合ってきたこの問題に対して残りの時間でどのくらい理解を深めることができるだろうか、と考えるようになりました。

If you can't explain it to a six year old, you don't understand it yourself.

– Albert Einstein –

残念ながら、我々は未だ 6 歳児に説明できるだけの理解を手にしていません。しかし、それは必ず見つかるはずのものです。私にできなくても次世代がきっと解き明かしてくれるものと期待し

ています。

(追加の一言)

脱稿直後の本稿を岸本健雄先生に送ったところ、「井上くんを大杉研に送りこんだのは、他ならぬ私(岸本)である」という驚きのコメントをいただきました。そう言われてみると過去に私の耳に入っていたかもしれない事実ですが、本稿執筆時には全く頭にありませんでした。ということで、「2つの肝」の背景にはより密接な関連があったことになります。うーん、ますます面白い。

発表論文

Shintomi, K., Inoue, F., Watanabe, H., Ohsumi, K., Ohsugi, M., and Hirano, T. (2017) Mitotic chromosome assembly despite nucleosome depletion in *Xenopus* egg extracts. *Science*, 356:1284–1287.



「DNA 複製ライセンス因子 MCM2-7 複合体の DNA との相互作用様式」

国立遺伝学研究所 微生物遺伝研究部門 日詰 光治

DNA 複製においては、ヘリカーゼや DNA ポリメラーゼをはじめとする関連因子が、その機能を発揮する上で最適な配位・配向で DNA 上にローディングされることが要求されます。とりわけ、DNA ヘリカーゼのコア複合体で有る MCM2-7 ヘキサマーが、どのように DNA 上にローディングされるかという問題は、複製の開始制御を理解するうえで重要です。これまで、ドーナツ型の MCM ヘキサマーが二個、head-to-head で互いに結合して DNA 上にローディングされ、その二つのドーナツの穴を DNA がまっすぐ貫通している様子が、様々な論文や総説記事で図示されてきました。これは、生化学的解析、すなわち環状 DNA と MCM ヘキサマーの相互作用は安定であり、リニア DNA との相互作用は時間経過とともに MCM ヘキサマーが脱落する“catenation 様式の結合”であることを根拠に提示されたモデルです。しかし、X 線結晶解析や、電子顕微鏡による高解像度解析で、MCM ヘキサマーの穴を通過する DNA 像は捉えられた報告例はこれまでありませんでした。

本研究において我々は、試験管内で 1.45 kb の環状 DNA 上にローディングした MCM ヘキサマーを、原子間力顕微鏡により可視化解析しました。その結果、MCM ダブルヘキサマーと思われる楕円状の構造体が DNA に結合している様子が観察されました。しかし、予想に反して、DNA 上でのその楕円の“向き”は一様ではなく、楕円の長軸方向だけではなく、短軸方向からも DNA が出ている様子が観察されました。つまりふたつのドーナツ状の MCM ヘキサマーの穴を DNA がまっすぐ通過するのではなく、ドーナツのリングの隙間から DNA が漏れ出てきていることが示唆される結果が得られました。さらに、京都大学工学研究科の山田啓文教授のグループの協力を得て、より解像度の高い周波数変調 AFM を用いた観察も行い、MCM ダブルヘキサマーの側面から DNA が漏出するようすを実際に検出することに成功しました。

成果発表

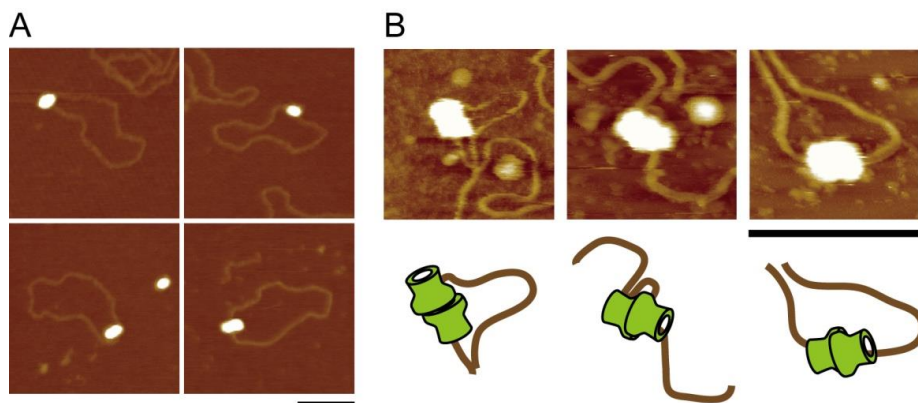
また、比較的長い(4.77kb)DNA 上に MCM ヘキサマーをローディングさせた実験や、G1 期の酵母細胞から精製したミニクロモソームの観察などからは、MCM ダブルヘキサマーを起点とした DNA ループが形成されている様子も観察されました。

以上の結果から、従来までに考えられていたモデルとは異なる様式で、MCM ヘキサマーのローディングが行われていることが示唆されました。MCM ヘキサマーのドーナツ形には、サブユニット Mcm2 と Mcm5 の間にギャップがあることが最近の報告から明らかにされています。単純にドーナツ型の穴を二本鎖 DNA がまっすぐ通過するのではなく、ギャップから DNA が漏出する様式、あるいはこのギャップを DNA が出入りするなどして DNA ループを形成する様式など、より複雑な結合様式が存在することを示唆する結果が得られました。

細胞周期 G1 期に二本鎖 DNA 上にローディングされた MCM ヘキサマーは、S 期に DNA 複製が開始すると、二本鎖 DNA が開裂して出来た二本の一本鎖 DNA のうちの片方だけをドーナツ型の穴に通すようになると考えられています。しかし、この結合様式への変更のメカニズムは未だ不明です。このような複製因子の DNA 上における結合様式変化の分子機構を、今回用いたような分子可視化技術を応用して明らかにしていきたいと思っています。

発表論文

Hizume, K., Kominami, H., Kobayashi, K., Yamada, H., and Araki, H. (2017). Flexible DNA Path in the MCM Double Hexamer Loaded on DNA. *Biochemistry* 56, 2435–2445.



図説

DNA 上にローディングさせた MCM ダブルヘキサマーの AFM 観察像。(A)大気中 AFM による観察。楕円状に観察された MCM ダブルヘキサマーに対して、DNA が様々な角度で相互作用しているのが分かる。(B)周波数変調 AFM による観察。ダブルヘキサマーの横方向から DNA が漏出している様子が検出された。スケールバーは 100 nm。

今後の予定

2017 年

9 月 28 日～29 日 第 5 回班会議

10 月 2 日 中間評価のヒアリング

2018 年

5 月 30 日～6 月 1 日 スウェーデン国際班会議

サイエンスカフェを関西地区で開催できればと考えております。
どうぞよろしくお願いいたします。

アンケート結果

アンケート集計結果

参加目的について(自由回答)

感想(自由回答)

図 1 アンケートに関する男女比

図 2 参加回数

図 3 今回のサイエンスカフェの評価

図 4 内容の難易度

図 5 「科学技術」「理系科目」に対する興味

図 6 次回の参加有無

アンケート結果

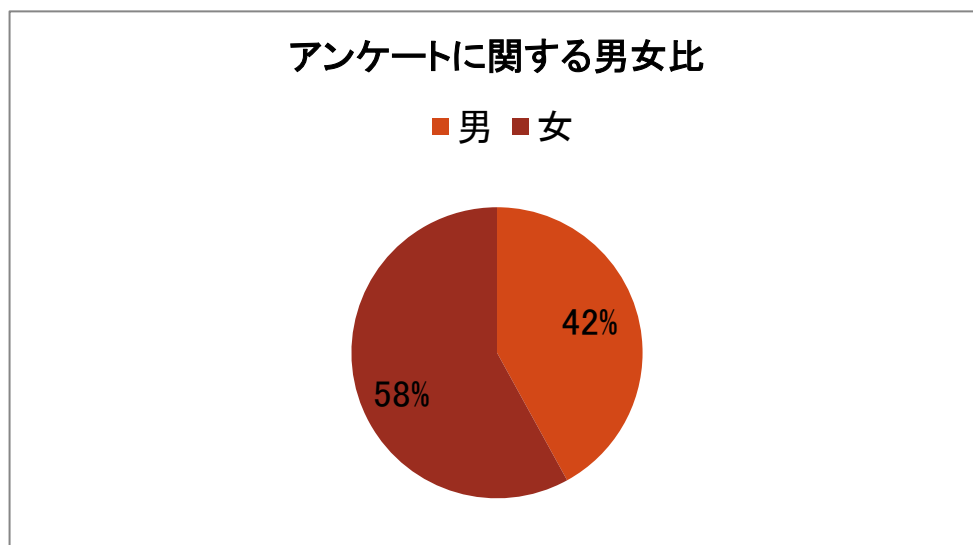


図 1 アンケートに関する男女比

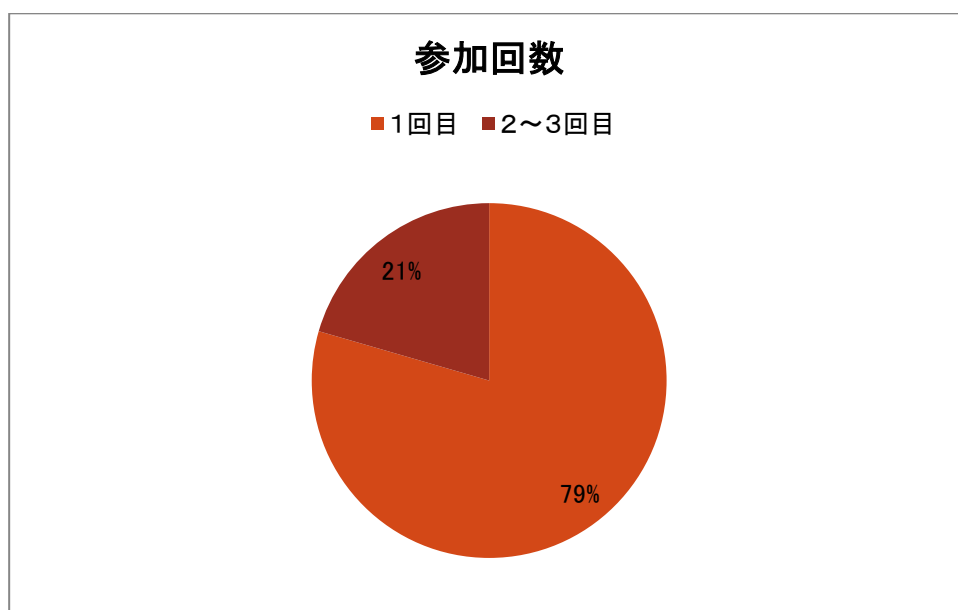


図 2 参加回数

アンケート結果

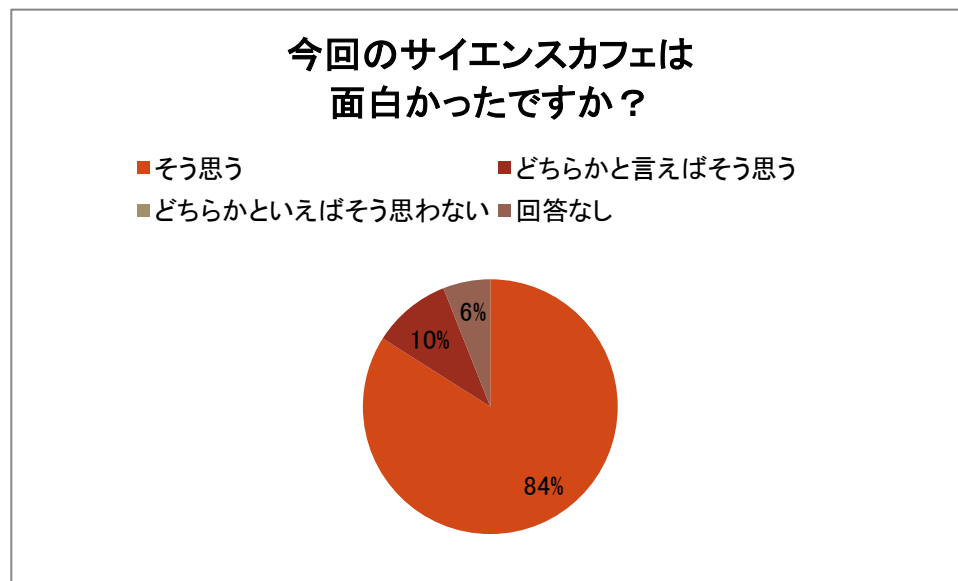


図 3 今回のサイエンスカフェの評価

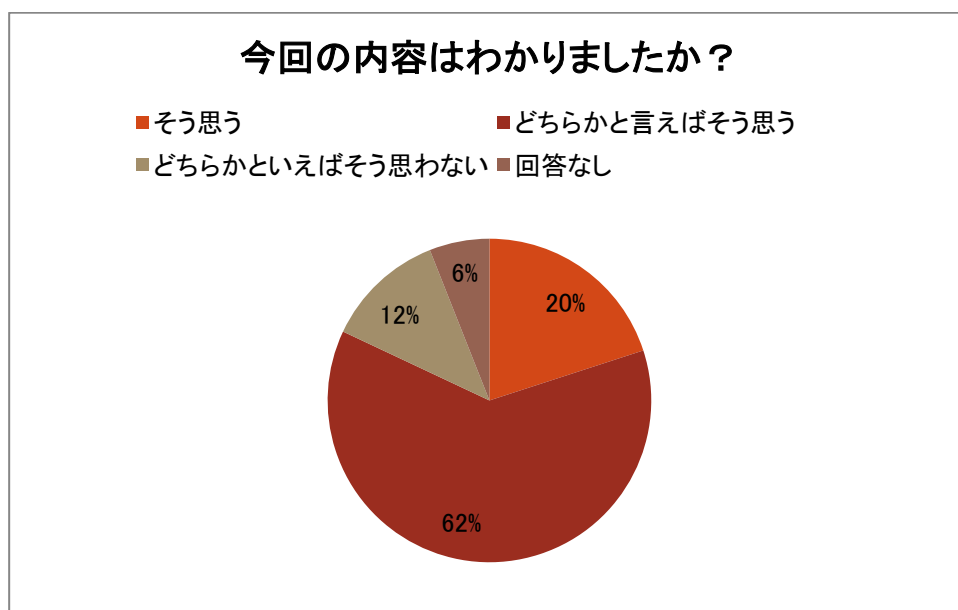


図 4 内容の難易度

アンケート結果

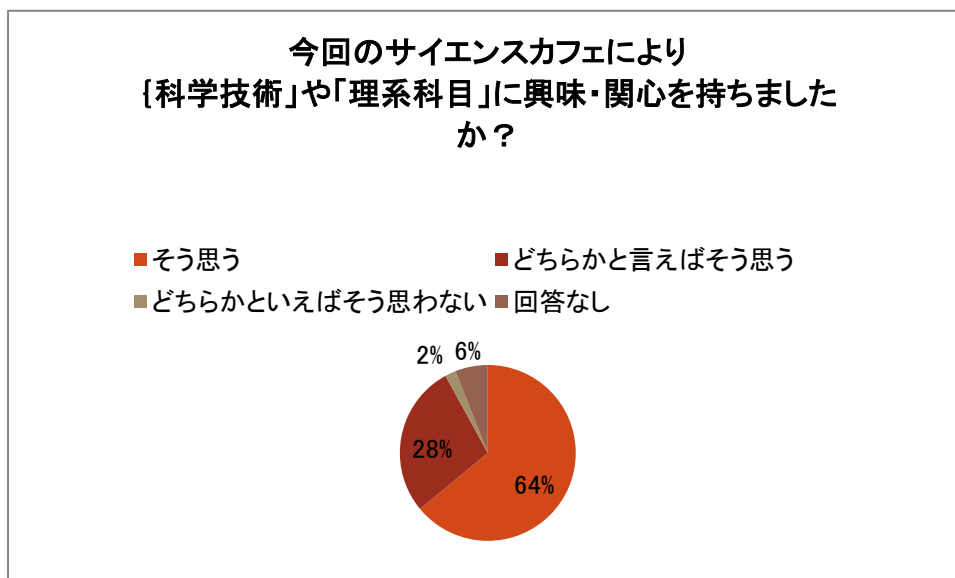


図 5 「科学技術」「理系科目」に対する興味

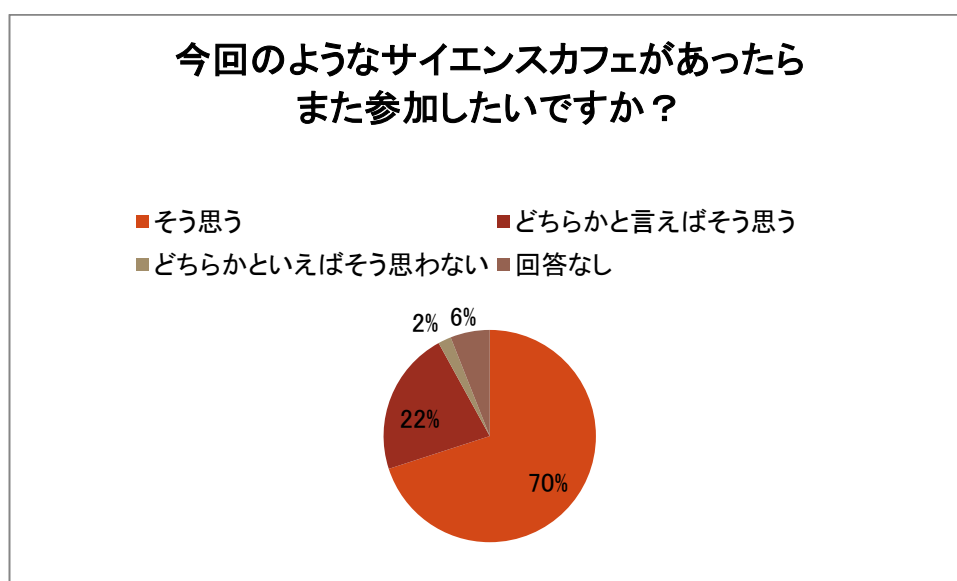


図 6 次回の参加有無

アンケート結果

参加目的について(自由回答)

前回がおもしろかったから
様々なサイエンスカフェがありますが、「誰もやれている」という対象をうたっていないところ
大学の課題のため
科学が好きだから
ネコに親しみやすさを感じたので(サイエンスカフェに行くという大学の課題で)
卒論のネタ探し
社会人サークルの科学部のイベント
前回も大変楽しめたのと、すでに忘却の彼方の物理、量子力学を少しでも思い出したく
量子力学と生命のつながりが気になって
内容に興味があった(猫とサイエンスという)
面白そうなイベントだったので
話の種を仕入れに
サイトで見つけて面白そうだったから
ウイルスの進化電子や量子の話がテーマ
今日は誕生日で、猫つくしの1日にしたかったので参加しました。お昼は猫展に行ってきた、サイエンスカフェは仕上げです。
ネコが好きで、興味があったため母に誘われてきました
気晴らし。異分野の話を聞きたくて
猫とサイエンスという組み合わせが珍しかったので。(元々、理系の大学にいました)
異種格闘技戦だから
物理と生物の組み合わせ最高じゃないですか
谷村先生にお会いしたかったため
大学の授業でサイエンスカフェの参加を提案されたため
前回参加して楽しかったから
サイエンスカフェに興味があったので
内容に興味があったから
どちらのテーマも面白そうだったので
近くであるイベントだし、科学の話は好きだから
猫が好きだから
母の紹介
橋本さんの Twitter

アンケート結果

感想(自由回答)

どうやって猫は AIDS を克服できたのか？
もう少し専門的な内容がほしかったです
サイエンスカフェというと入門編といった内容はばかりで深度の浅いものばかりなのは問題ありと感じます。Super duplex というあまり子供向けではないスペースでの開催にあわせ「誰でもわかる」ではない SC も増えていくことを願います
カフェってなんですか。質問しにくい。身内ネタやめてください。理解できません。何のためにサイエンスカフェを開いているのかが余計にわかりにくくなります。
貴重なお話ありがとうございました。
宮沢先生、とても面白かったです。ありがとうございました。
物理が楽しかった！もっと時間をかけてちゃんと理解したかったです。
全く違う分野の人の話を聞くのはすごく面白かったです。しかも、安い。大学の講義より安いのがいい。なによりも夜にやってくれるとかぶらない。
犬派です！
大変面白かったです！！時間的に短く、深い方向にいかないのが少し残念です。
今回も楽しいお話をありがとうございました。
めちゃめちゃ楽しかったです。あと質問のレベルも素晴らしくて質問という名の自分語りがなくてよかったです。
よくわからないところもあったけど、物理やウィルスの世界をもっと知りたいと思いました。
初めての参加でしたが面白かったです！
先生方のお話、面白かったです。お話を細かく理解できているか、まだ自分でもよくわかっていませんが、普段あまり接する機会のないサイエンス」の分野に触れるよい機会になったと思います。ぜひイベント続けてください。よろしくお願いします。
ネコ？と思いました、いい勉強になりました。(どちらも)原子力の問題もあります。物理と生物学異分野の組み合わせはわくわくします！
染色体 OS と書いてあったので、染色体に関する話だと思っていました(笑)とくに谷村先生の最後のまとめ方に感動しました。
会場が暗くてアンケートを書くのも一苦勞。メモを取るのも一苦勞。年よりの神経系には少々苦勞する。遼先生の話は大変面白かった。これから本で読むときの手がかりにする。
橋本さんの「猫につままれた」は言いえて妙でした。まさにそんな感じ。猫からサイエンスに導かれ、新しい門出です。いい誕生日でした。
ネコの歴史？大陸移動が人間の歴史にも重なるんだらうな、そうすると同じ遺伝子ウィルスを持っている種類？グループ、ネコのグループで重なるな〜とロマンを感じていました。ネコの科学面白かったです。
面白かったです。
フォーマルであり、カジュアルでもあり、とても楽しかったです。
Vol.3 も楽しみ。ゴングがほしい。

アンケート結果

普段縁のないままきてしまっていて今更ながら学びたいと思っている物理学の楽しさをキャッチ-な切り口で垣間見ることができて大変楽しかったです。生物の方も物理と関連のうかがえる遺伝子の分野でともすれば南海になりがちな分野にも関わらずめっちゃくちゃ楽しめました。専門性も高くて最高です。

ケージ場はきちんと理解できなかったの。勉強になりました。ウィルスの知識がなかったので参考になりました。

ふらっと来てみたのですが、意外に面白くてまたぜひ参加したいです。先生方のトークが上手くて引き込まれました。こんな面白い授業があったら、中学高校時代にももっとサイエンスを好きになっていた気がします。

