

第5期 第3回創発セミナー 第5期研究助成贈呈式報告

大隅基礎科学創成財団 理事
大谷清

大隅基礎科学創成財団は、2021年12月17日午後3時から第5期研究助成贈呈式を東京工業大学すずかけ台キャンパスで開き、助成の対象に選ばれた13人の研究者（名前、所属、研究テーマなどは財団のHP参照）に贈呈書を授与しました。

冒頭、大隅良典理事長から「大隅財団の目的は日本の基礎科学の振興。研究助成はその裾野を広げることを目指している。科学は大切なもので新しい発見は楽しい事、とのメッセージを発信し、より多くの人に知ってほしい。助成に選ばれた皆さんはそれぞれの研究に邁進されるとともに、財団のサポーターとしても活動していただきたい」と挨拶がありました。

続いて審査結果の講評に移り、まず基礎科学（一般）の選考委員長を務めた吉田賢右氏から「財団の認知度の高まりとともに応募件数が年々増え、今期（第5期）は152件に達した。選考委員は夏休み返上で審査にあたり、10人を選んだ。競争率にすると15倍の難関。審査で留意したのは本当にそのテーマ、課題が知りたいのか、かつその準備はできているのか、熱意と集中、努力が感じられるような申請であるか、だ。助成はゴールを目指す激励と受け止めてほしい」と講評がありました。

次に基礎科学（酵母）部門の選考委員長の阪井康能氏が「30数件の応募の中から3件を選んだ。審査基準は申請の内容が新しい生理現象の発見を目指したものであるかどうか。大隅先生の研究も酵母がスタートだったことを思い起こして頑張してほしい」と講評、激励しました。

その後、白髭克彦氏（東京大学定量生命科学研究所所長）による「染色体の謎に迫る — 命のプラットフォーム、染色体の構造と機能を解き明かす」と題する創発セミナー講演を挟んで、13人の助成対象者（うちオンライン参加者2名）がそれぞれの研究内容や意気込みを語るフラッシュトークのあと、写真撮影や懇談会に移り、午後7時半過ぎに和やかな雰囲気うちに閉会しました。研究内容等はニュースレター等で紹介します。

2021年度第3回創発セミナー講演

染色体の謎に迫る — 命のプラットフォーム、染色体の構造と機能を解き明かす

白髭克彦
東京大学定量生命科学研究所 所長、日本分子生物学会 理事長

染色体は細胞の核の中に存在し、遺伝子の本体であるDNA(デオキシリボ核酸)を含む紐状の巨大な分子だ。細胞分裂の際に複製され、新たに生まれる細胞にひき渡されるが、この時、染色体は生物個体が同一性を保持し、子孫に遺伝情報を伝える重要な役割を果たす。つまり染色体は遺伝情報の全てを含み、伝達するメディアと言えるが、どのようにして必要な情報が必要な時に取り出されるのか、また、伝達されるかはまだ明確にはわかっていない。我々はこの謎を染色体の構造から紐解く研究を進めている。



ヒトの細胞には 23 対 46 本の染色体が存在し、つなぎ合わせると全長 2 メートルにもなる。これが 1 ミリの 100 分の 1 ほどの小さな細胞の中に折りたたまれている。この 10 数年、次世代シーケンサーと呼ばれる最先端の DNA 解析技術の登場で、塩基配列レベルで染色体の構造についての情報を得られるようになり、またクライオ電子顕微鏡の登場で染色体を構成する様々な超分子複合体をありのままに捉えることもできるようになってきた。

海外では細胞の 3 次元空間の中でのゲノム配置に、時間の流れを加えた 4 次元で遺伝子・ゲノムのダイナミックな変化を研究しようとする 4D ヌクレオーム (nucleome) という名のコンソーシアムが立ち上がっている。我々も染色体の機能を特に構造という視点から理解することが重要と考えている。染色体の構造を制御する因子の中でも、コヒーシンは姉妹染色分体間接着因子という名の通り、染色体複製の結果生じる姉妹染色分体を二つの娘細胞に分配される直前まで繋ぎ止めておく働きをするリング状の形をしている。コヒーシンの作る遺伝子に変異があるとセットになるべき染色体がバラバラになり、細胞分裂の際に染色体の分配がうまく機能せず、個体の発生に大きな支障をきたす。コヒーシンはリング状の蛋白で、そのリングの中に 2 本まで DNA 鎖を封じ込めることができる。また、その欠損はさまざまな遺伝病や癌の発症原因となっているが、そのメカニズムはわかっていない。

特に「転写」と、その転写制御の鍵となるプロモーターとエンハンサーの相互作用にコヒーシンというタンパク質がどのように関与するのかを明らかにすることは、「エンハンサーの役割は何か?」という数十年の謎に迫る上でも極めて重要であると考えている。「転写」とは遺伝子からタンパク質が作られる過程の一部を指し「遺伝子発現」の最も重要な最初のプロセスである。染色体に含まれる DNA の塩基配列はタンパク質の設計図で、4 種の塩基 (A,C,G,T) の並び方によってタンパク質の作られかたが決まる。一つのタンパク質を作る塩基配列を「遺伝子」と呼び、遺伝子の転写を調整するものとして遺伝子の on/off を決める「プロモーター」と、そのプロモーターの強弱を調整して転写のタイミングを制御すると考えられている「エンハンサー」、さらに遺伝子と遺伝子の間の境界を決めて多くの遺伝子が独立して働くようにする「インスレーター」がある。

我々はエンハンサーの総体として転写を司る巨大なタンパク質複合体であるエンハンソソームに、DNA モーターとしてのコヒーシンが含まれていて、エンハンサー領域に ATP アーゼ (ATPase、ATP の加水分解反応を触媒する酵素の総称) 活性化型として結合し、転写の伸長制御に関わっていることを発見した。そこでコヒーシンを切り口にエンハンソソームの構造、機能を研究した。

コヒーシンが転写を制御するメカニズムについて我々のグループは 2008 年、ヒトにおけるゲノムワイドなタンパク質の局在解析をした結果、ヒトやマウスの染色体上に局在するコヒーシンのほとんどが、転写のインスレータータンパク質である CTCF とともにインスレーターとして機能することを発見した。コヒーシンは 2 本の染色体を繋ぎ止めるだけでなく、1 本の染色体の所々で髪を束ねるゴムのように縛るループ構造を作っていて、染色体のゲノムの中で転写に使う部分と使わない部分を切り分ける仕切りの機能、つまりインスレーターの役割も果たしていることがわかった。

コヒーシンがうまく作れないと遺伝子の発現プロセスに異常が生じ、CdLS (コルネリア・デ・ランゲ症候群) のような先天的な疾患を発症する。我々は CdLS の原因遺伝子が欠損するとコヒーシンの代謝異常が生じ、CdLS のような先天的な疾患を発症することを 2012 年に発見した。2013 年には京都大学の小川誠司教授らと一緒に骨髄異形成症候群 (MDS)、特に急性骨髄性白血

病 (AML) においてコヒーシ関連因子に有意に変異が見られることも発見した。さらに 2015 年にはフィラデルフィア小児病院のイアン・クランツ博士らと共同で CdLS 類似の CHOPs 症候群について原因遺伝子を解析し、CdLS 類似の遺伝子発現異常が存在することを明らかにした。その原因を探索する中でコヒーシの新たな機能が明らかになった。つまり DNA の転写は RNA ポリメラーゼというタンパク質が化学修飾されることをひとつの要因として起るが、コヒーシが RNA ポリメラーゼとほとんど一体で挙動し、DNA の転写を引き起こす重要な働きをしている事がわかってきたのである。

コヒーシはエンハンソームの中で本当に機能しているのか、どのように機能しているのか、DNA モーター活性の果たす役割は何か、転写の伸長はいかに制御されているのか、などの課題に対し、培養細胞を用いて反応を研究室で評価するアッセイ系を構築して研究しているが、その中で、コヒーシが転写の活性化依存的に、転写開始複合体の中に取り込まれ、特に高等真核生物では、RNA ポリメラーゼのプロモーター近傍での一時停止に寄与しているという結果を得ている。つまり、コヒーシはエンハンソームの必須の構成因子であるが、ループ形成を通じた寄与ではなく、むしろ転写伸長反応に直接的な役割を持っていること、コヒーシの ATP アーゼ活性は RNA Pol II (RNA ポリメラーゼ II) を一時的にプロモーター近傍で停止させる因子である NELF の安定的な結合に必要であること、そして、どうも、コヒーシの欠損はこの転写制御の初期段階の調節を通じて、転写の結果生じる RNA の「質」を担保しているらしい、ということがわかってきたのである。

コヒーシの転写に果たす役割の理解はその実体は明らかではないものの、RNA の質の担保という思わぬ方向に今後進むかもしれない。

注

クライオ電子顕微鏡 (Cryogenic Electronic Microscope)

液体窒素 (-196°C) 冷却下でタンパク質などの生体分子を凍結し、電子線照射で観察する最先端の顕微鏡。

CTCF (CCCTC-binding Factor)

転写の調節、インスレーター活性、クロマチン構造の調節など、多くの細胞過程に関与する転写抑制因子

化学修飾 (chemical modification)

タンパク質や DNA などの生体高分子に含まれる特定の塩基を科学的に変化させて活性や反応性などの機能を変化させること

RNA ポル II (RNA Polymerase II)

真核生物の細胞核に存在する 3 つの RNA ポリメラーゼの一つ。DNA の転写を触媒し、mRNA の前駆体 snRNA と miRNA を合成する