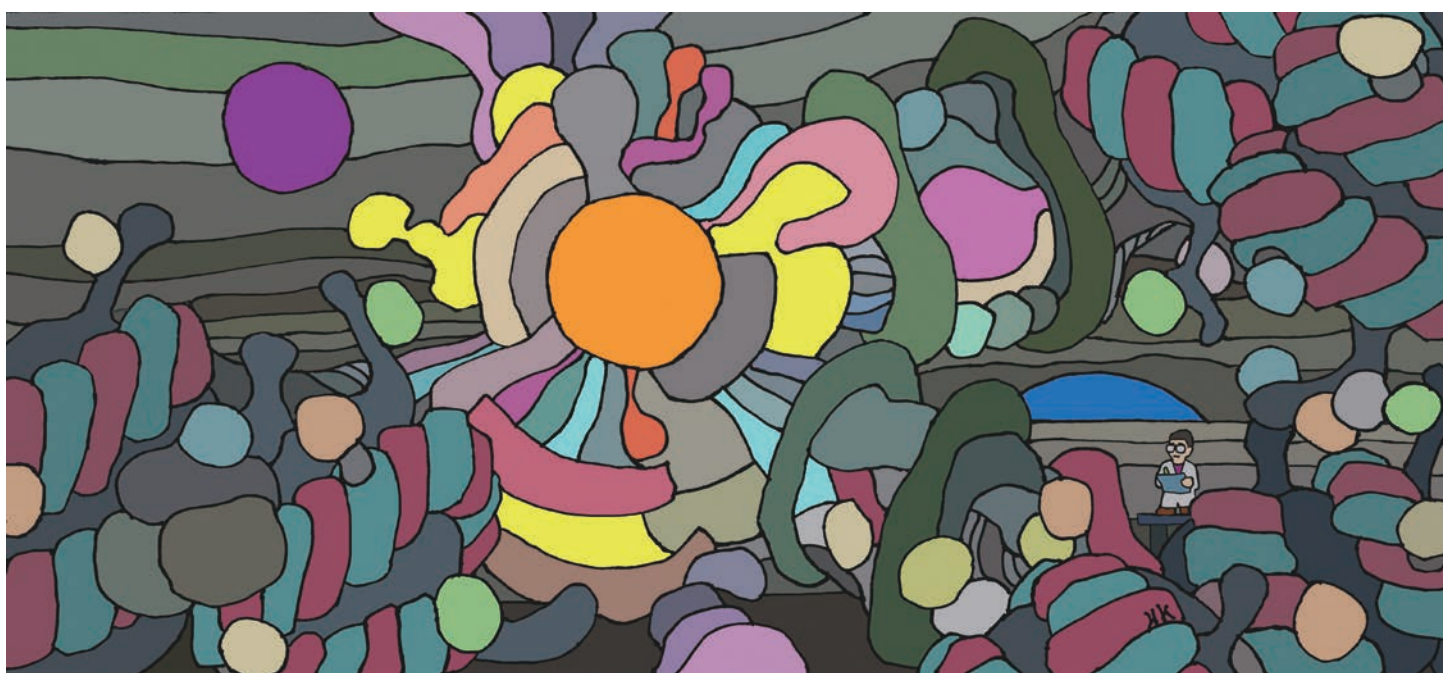


R N G

Replication of Non Genome

Newsletter



RNG

Replication of Non Genome

新学術領域研究(研究領域提案型)
多様かつ堅牢な細胞形質を支える
非ゲノム情報複製機構
略称: 非ゲノム情報複製
領域番号: 7103

01

2019 November

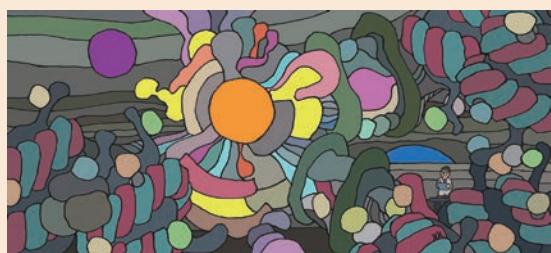
R N G

Replication of Non Genome

Newsletter

新学術領域研究(研究領域提案型)
多様かつ堅牢な細胞形質を支える
非ゲノム情報複製機構
(略称:非ゲノム情報複製/7103)

01
2019 November



表紙イラスト:
河本 宏(京都大学 ウイルス・再生医科学研究所)
複製フォークで非ゲノム情報が複製されていく様子。
領域代表らしき人物が、ゲノムの複製過程を観察している。

CONTENTS

- 02 領域代表挨拶
- 02 組織
- 04 エッセイ
- 05 計画研究班
- 14 活動報告
- 16 アウトリーチ活動
- 17 コラム 中西 真
- 18 スケジュール

Greeting 領域代表挨拶

ご挨拶

平成から令和へと改元する年に、新学術領域研究「非ゲノム情報複製」領域を発足することになりました。多細胞生物は多様な性質を持った細胞集団から構成されています。この多様な細胞性質は個々の細胞の持つ「ゲノム」と「非ゲノム」によりコードされる遺伝情報により規定されています。多細胞生物体を形成・維持するためにはこれら多様な性質を持つ細胞は、それらの性質を保ったまま増殖する必要があります。そのためには「ゲノム」および「非ゲノム」によりコードされた遺伝情報は細胞増殖過程において正確に複製されなければなりません。これまでの長年にわたる「ゲノム情報複製」研究の成果は、ゲノム複製機構そのものの解明による分子生物学の進歩のみならず、腫瘍学や発生学などの多くの生物学分野に大きな貢献を果たしてきました。他方、「非ゲノム情報」がどのように複製され、またそれらの分子機構が細胞機

能をどのように制御するのかほとんど分かっておらず、これらを対象とした研究も緒に就いたばかりです。

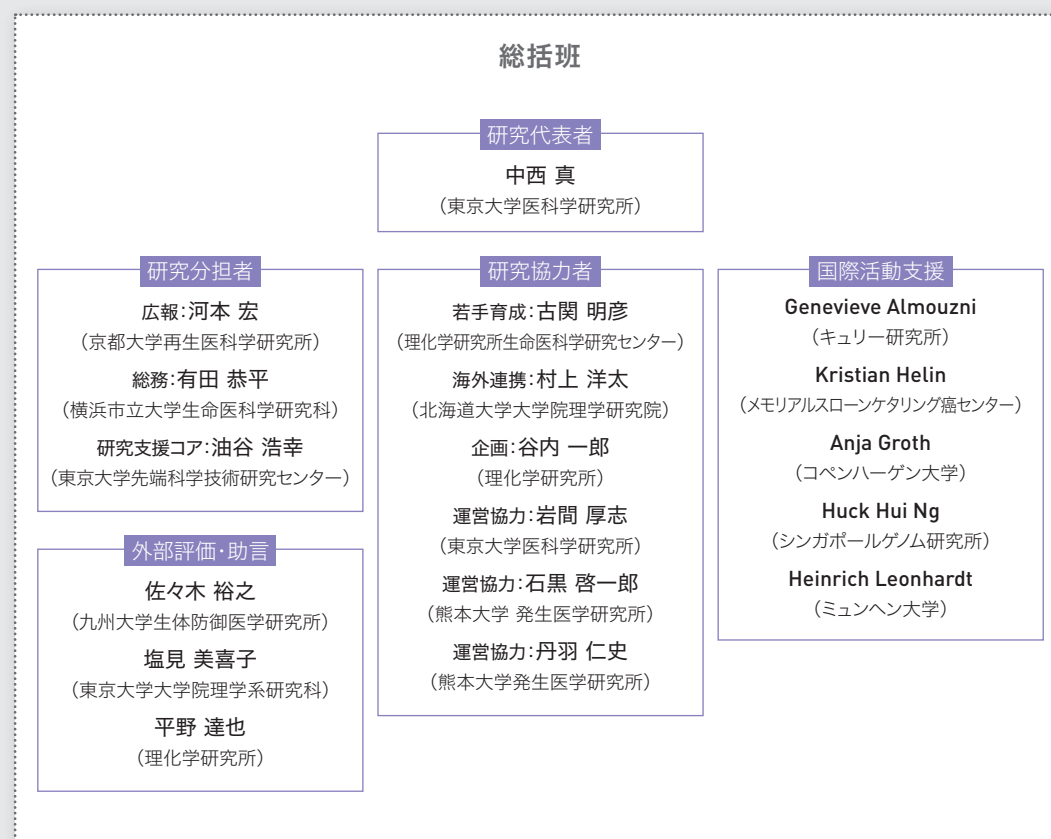
「ゲノム情報」は主に DNA の塩基配列により規定されていますが、「非ゲノム情報」は DNA メチル化やヒストン修飾、非コード RNA や高次クロマチン構造、さらには広義の転写因子ネットワークなどの多階層にわたる因子と、これらの相互作用により規定されています。これらの複雑さに加え、非ゲノム情報を解析する技術も未だ十分とは言えません。本領域は領域内の連携を強化することでこれらの困難を克服し、多細胞生物体の基本原理である“多様な細胞形質を生み出し、それらを安定的に維持しながら細胞複製する仕組み”の解明を目指します。また細胞分化のように細胞形質を変換する過程において、「非ゲノム情報」複製機構がどのように制御されるのかについても明らかにしていきます。

令和を迎えた新たな時代の幕開けに、生物学分野において「多細胞生物の基本原則」という新たな1ページを加えるべく領域の総力をあげて取り組んで参ります。本領域の発展にご支援、ご協力いただきますようお願い申し上げます。

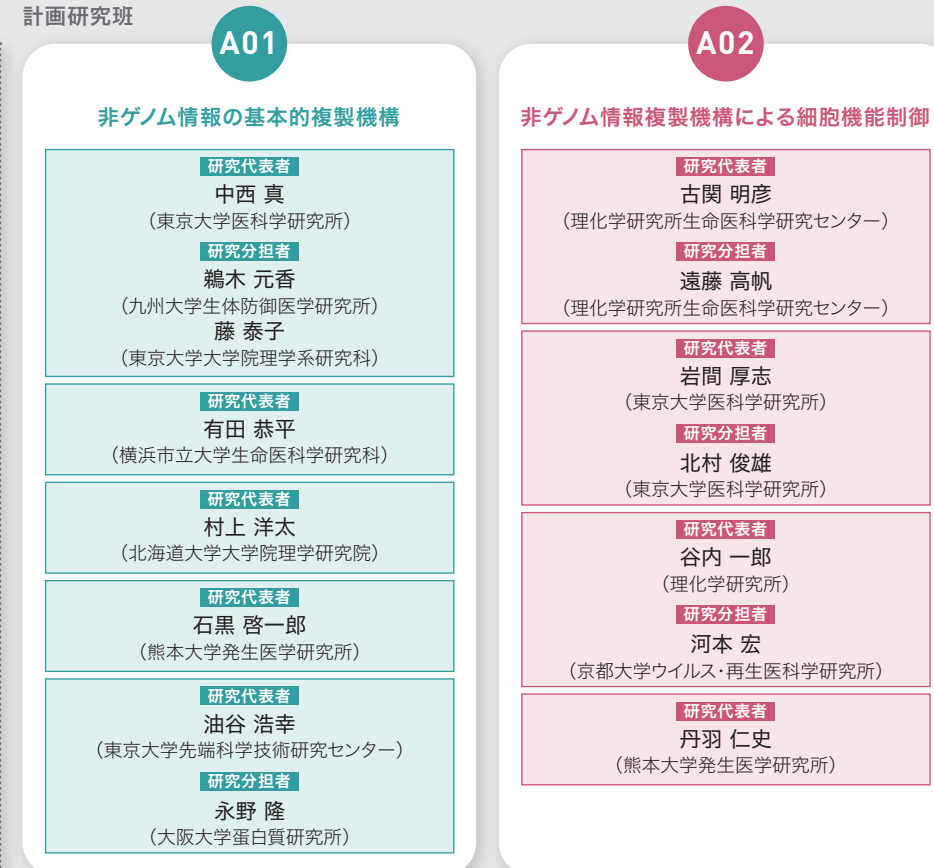


領域代表
中西 真
東京大学医科学研究所 教授

Organization 組織



計画研究班



新学術領域:多様かつ堅牢な細胞形質を支える非ゲノム情報複製機構 「非ゲノム情報複製領域キックオフに際して」

塩見 美喜子

(東京大学 理学系研究科 生物科学専攻)

私の専門はRNA生物学である。RNA生物学とは、RNA ないし RNA 結合タンパク質の物性や生合成、機能を対象とする研究領域で、転写から RNA プロセッシング～細胞内局在～核・細胞質輸送～翻訳～RNA 修飾～分解に至るまで広い範囲に及ぶ。研究材料も、単細胞からヒト細胞と多種多様、ウイルスを扱う研究者も多い。私がこれまでに関わったテーマも、核 RNA 結合タンパク質 hnRNP の機能および核・細胞質間輸送機構、脆弱 X 症候群の原因遺伝子 *fmr1* の機能(ちなみに *fmr1* 産物は RNA 結合タンパク質で翻訳に関わる)、そして RNA サイレncing と多岐にわたる。が、RNA のさらに向こう側に位置するゲノムやクロマチン、DNA 複製は、私にとって単純に遠い存在で「範疇外」であった。しかし、昨今の研究によって、私の現在の研究対象である PIWI・piRNA が、細胞質のみならず、核でも標的トランスポゾンを抑制すること、また、その作用機構の解析から、核局在型 PIWI・piRNA は、まず標的 RNA に作用し→RNA pol II を抑え→DNA をメチル化し(ハエ以外)→ヒストンをメチル化して→ヘテロクロマチンを誘導することが見出され、これによって私自身も否応なく、ゲノム・クロマチン領域へと誘(いざな)われることとなった。

残された十年足らずで piRNA 機構の全てを理解することを目指す私にとって、クロマチンやエピジェネティクスを無視することは最早不可能であり、あれやこれやと学生とともに格闘する毎日が続いている。新しい研究領域への参入は、異国の地に初めて訪れる時のように胸がときめく。が、万事順調に進むかという、もちろん世の中そんなに甘くはない。皆さんご存知のように、Molecular Biology of the Cell - Sixth Edition の P. 200 には H3K9me3 は gene silencing と書かれている。一方、piRNA 遺伝子座として知られる piRNA クラスタは、H3K9me3 によってみっちり覆われているが、細胞に有り余るほどの piRNA を生み出す。思考は停止し「まじか」と独り言ちる。解決のヒントを求めて時間を見つけては関連論文を読んでもみるが、因子や複合体の多様性、そして因子名ですら RDP や PCNA、H3K27ac、H3K4me1 やらアルファベットと数字の羅列が続き、何がどれで、誰が誰のパートナーなのか、責任因子なのかも次第にわからなくなり眠気を誘う。piRNA 機構関連因子も随分多い。生物間で異なる因子が同じ機能を担うなど研究者泣かせなところもあるにはある。が、それでも Zucchini や Avocado、P-element induced wimpy testis (Piwi) といっ

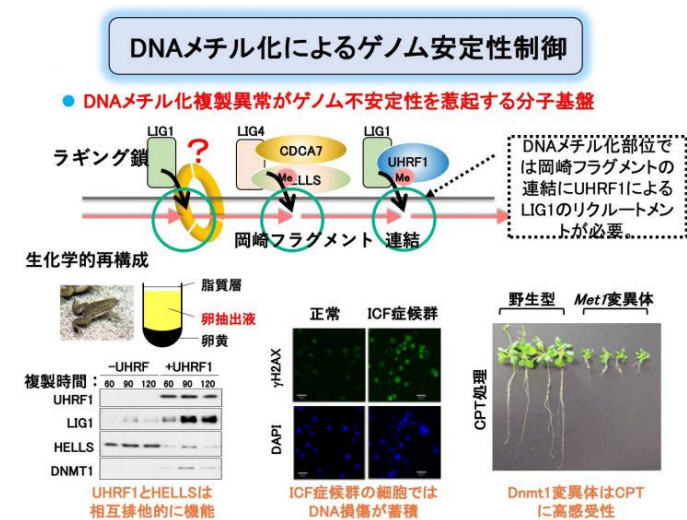
た因子名は、有機的で優しい(と、思うのは私だけでしょうか笑)。

折しも新学術領域「非ゲノム情報複製」を率いる中西真総括と古関先生から総括班評価委員にとご提案いただいた。計画班代表そして分担者を拝見すると、世界的に著名なエピジェネティクス、DNA 複製、幹細胞研究者が名を連ねている。今後5年に渡り、これら専門家の講義を受ける機会を無償で得たことを、幸運といわずして何とおうか。先日、札幌で行われた第一回領域班会議では、既に多くのことを学ばせていただいた。ご恩返しとして、今後は RNA 生物学の領域と本領域研究の歩み寄りの機会を設け、新奇発想につながるよう新風をふきこむなど、少しでも貢献できたら幸甚である。同時に、若手研究者や女性研究者の育成など、わが国の生命科学領域が孕む課題に関しても協力しつつ取り組みたら幸いである。



DNAメチル化による ゲノム情報安定化機構の解明

近年のがんなどのゲノム不安定疾患や、遺伝子改変動物の解析から、DNA メチル化複製機構が上位でゲノム複製や安定性維持を制御することが明らかとなっているが、その分子基盤は全くわかっていない。我々はこれまで、DNA メチル化と DNA 鎖の共役した複製機構について、その全貌を分子構造的に明らかにしてきた。ごく最近、DNA 複製後に生じたヘミメチル化 DNA により集積した UHRF1 が、DNMT1 のみならず岡崎フラグメント連結に関わる LIG1 の集積も制御していることが示された。さらに、シロイヌナズナを用いた遺伝学的解析からも、UHRF1 変異体が DNA 複製ストレスに対して選択的に感受性を示すことが分かった。これらの結果は DNA メチル化複製が岡崎フラグメントの連結制御を介してゲノム安定性に重要な役割を果たすことを強く示唆している。一方、哺乳類において受精直後の初期発生段階でゲノムワイドな受動的 DNA 脱メチル化が起こるが、その分子機構やゲノム情報維持における役割はほとんど解明されていない。我々はツメガエル卵抽出液を用いた無細胞生化学的手法を用いて、受動的 DNA 脱メチル化の再構成実験系を樹立した。以上の知見や解析技術を基に、本研究では DNA メチル化複製機構によるゲノム安定性維持機構の本体を理解することを目的とする。具体的には、UHRF1 依存的な LIG1 リクルートの分子機構、UHRF1 非存在下において生じる岡崎フラグメントの連結異常について解析を行い、DNA メチル化不全がゲノム不安定性をもたらす仕組みを明らかにする。また、遺伝性ゲノム不安定疾患である ICF 細胞を用いて、DNA メチル化複製制御によるゲノム安定化機構を解析する。研究期間の後半においてはゲノムワイドな受動的 DNA 脱メチル化に焦点をあて、その分子機構を明らかにするとともに、受精卵の初期発生過程におけるゲノム安定性維持に果たす役割を明らかにする。



Publications

- Nishimura, K, et al., **Nakanishi, M.** Cdk1-mediated DIAPH1 phosphorylation maintains metaphase cortical tension and inactivates the spindle assembly checkpoint at anaphase. *Nature Commun* 10, 981 (2019)
- Johmura, Y, et al., **Nakanishi, M.** Fbxo22-mediated KDM4B degradation determines selective estrogen receptor modulator activity in breast cancer. *J Clin Invest* 128, 5603-5619 (2018)
- Ishiyama, S, et al., **Nakanishi, M.** Structure of the DNMT1 reader module complexed with a unique two-mono-ubiquitin mark on histone H3 reveals the basis for DNA methylation maintenance. *Mol Cell* 68, 350-360 (2017)
- Shimada, M, et al., **Nakanishi, M.** Essential role of autoactivation circuitry on Aurora B-mediated H2AX-pS121 in mitosis. *Nature Commun* 7, 12059 (2016)
- Johmura, Y, et al., **Nakanishi, M.** SCFFbxo22-KDM4A targets methylated p53 for degradation and regulates senescence. *Nature Commun* 7, 10574 (2016)
- Johmura, Y, et al., **Nakanishi, M.** Necessary and sufficient role for a mitosis skip in senescence induction. *Mol Cell* 55, 73-84 (2014)
- Hirokawa, T, et al., **Nakanishi, M.** CBP-93872 inhibits NBS1-mediated ATR activation, abrogating maintenance of the DNA double-strand break-specific G2 checkpoint. *Cancer Res* 74, 3880-3889 (2014)
- Nishiyama, A, et al., **Nakanishi, M.** Uhrf1-dependent H3K23 ubiquitylation couples maintenance DNA methylation and replication. *Nature* 502, 249-253 (2013)
- Unoki M, et al. CDCA7 and HELLS mutations undermine nonhomologous end joining and maintenance methylation in preimplantation embryos. *J Clin Invest*. 129:78-92.(2019)
- Maenohara S, **Unoki M**, et al. Role of UHRF1 in de novo DNA methylation in oocytes and maintenance methylation in preimplantation embryos. *PLoS Genet*. 13:e1007042.(2017)
- To, T.K., et al., DNA methylation within transcribed regions. *Plant Physiol* 168, 1219-1225 (2015)



研究代表者

中西 真

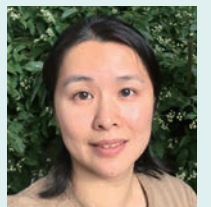
東京大学医科学研究所・教授
mkt-naka@ims.u-tokyo.ac.jp
<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cancer-cell-biology/hp2018/01index.html>



研究分担者

鵜木 元香

九州大学生体防御医学研究所
准教授
unokim@bioreg.kyushu-u.ac.jp
<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/labo/epigenome/members.html>



研究分担者

藤 泰子

東京大学大学院理学系研究科
助教
tkt@bs.s.u-tokyo.ac.jp
<http://www.bs.s.u-tokyo.ac.jp/~iden/>

DNAメチル化とH3K9me3の 確立と維持の構造基盤

DNAメチル化やヒストンH3K9のメチル化は、クロマチンの構造変換を制御する遺伝子発現抑制的な非ゲノム情報である。これらの非ゲノム情報が発生・分化過程でどのように確立し、そして多細胞形質体を維持するために体細胞分裂後にどのように複製されていくのかは不明な点が多い。本研究では、非ゲノム情報による遺伝子発現抑制の確立と複製に関わる構造基盤として、ユビキチン化された複製因子PAF15によるDNA維持メチル化、UHRF1によるヒストンH3やPAF15のユビキチン修飾の確立、SETDB1によるH3K9me3の確立に注目し、それぞれの分子機構を構造生物学的な観点から明らかにする。

【研究項目1】ユビキチン化PAF15によるprocessivityなDNA維持メチル化機構の解明

DNAクランプであるPCNAと相互作用する複製因子PAF15は、DNA複製と連携してDNA維持メチル化を制御する新たな因子である。K15とK24がユビキチン化されたPAF15 (PAF15Ub2)は、DNA維持メチル化酵素DNMT1を複製サイトに呼び込む。PCNA:PAF15Ub2:DNMT1:DNAの複合体構造をクライオ電子顕微鏡による単粒子解析で決定し、複製と連携したDNA維持メチル化の新たな分子機構の解明を目指す。

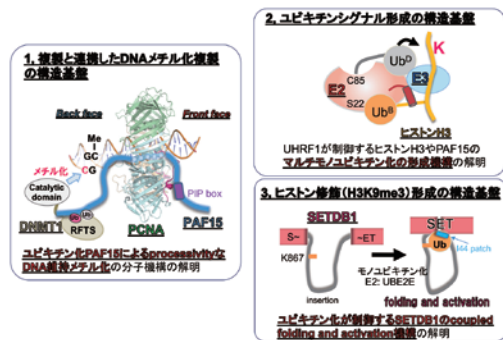
【研究項目2】UHRF1によるマルチモノユビキチン修飾の形成機構の解明

DNA維持メチル化ではDNMT1はマルチプルにモノユビキチン修飾を受けたヒストンH3やPAF15によってDNAメチル化サイトに呼び込まれる。しかし、UHRF1が触媒するヒストンH3やPAF15のマルチモノユビキチン修飾の形成機構は不明である。本項目では、UHRF1:E2酵素:基質複合体をX線結晶構造解析やクライオ電子顕微鏡で解明し、UHRF1が触媒するマルチモノユビキチン修飾の形成機構の解明を目指す。

【研究項目3】ユビキチン化SETDB1によるヒストンH3K9me3の確立・複製機構の解明

H3K9me3の確立・複製を行うSETDB1は、SETドメイン内のinsertion loopのモノユビキチン化が、SETドメインの構造形成(folding)と活性に重要である。ユビキチン化SETDB1の立体構造をX線結晶構造解析で決定し、ユビキチン化によるSETDB1のCoupled Folding and Activation機構を解明し、ユビキチン化と連携したヒストンH3K9me3の確立・複製機構を解明する。

非ゲノム情報複製の構造基盤



研究代表者

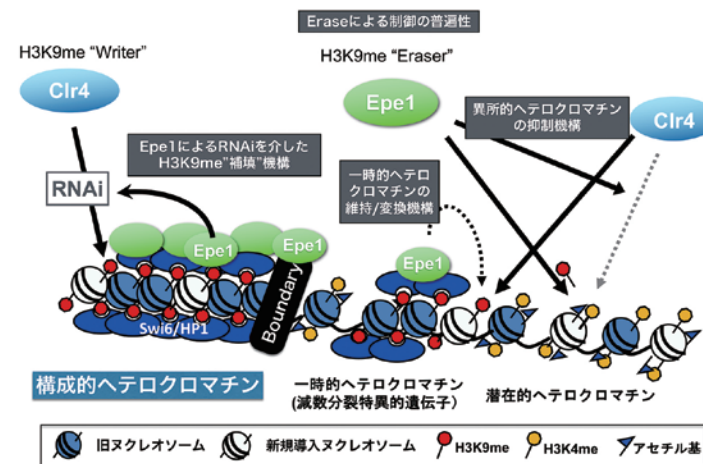
有田 恭平

横浜市立大学生命医科学研究科
准教授
arita@yokohama-cu.ac.jp
http://www.mls.tsurumi.yokohama-cu.ac.jp/
xtal-mls/members/kyouhei/index.html

ヒストン修飾Eraserによる抑制的エピゲノムの 維持・変動制御機構の解明

細胞分化・自己複製におけるエピゲノムの維持と変化にはクロマチン構造を規定するヒストン修飾酵素(Writer)および脱修飾酵素(Eraser)の協調的制御が重要である。しかし、この過程におけるEraserの機能はほとんど明らかではない。我々はヒストンH3K9メチル化(H3K9me)で規定されるヘテロクロマチンに基づく抑制的エピゲノムの維持・変動機構を優れたモデル生物である分裂酵母を用いて解析している。その中でH3K9me-EraserであるEpe1がヘテロクロマチンを統合的に制御していることを見いだした(図)。ゲノム上には潜在的なヘテロクロマチン形成部位が散在し、偶発的にヘテロクロマチンを形成し表現型の変化を引き起こす。Epe1はEraserとしてこの異所的ヘテロクロマチン(ectopic heterochromatin: EHC)を除去するだけでなく、脱メチル化活性非依存的にEHC形成を積極的に阻害する。一方Epe1は構成的ヘテロクロマチンに局在し、G2期にRNAiに依存するヘテロクロマチン形成を活性化し次のS期の前に十分な量のH3K9meを蓄積することでヘテロクロマチンの安定維持を促している。つまり、Epe1はEraserとしてだけでなく、ヘテロクロマチン形成を促進するという逆の機能を持ち、ゲノム全体のH3K9meによる抑制的エピゲノムの維持・制御に中心的な役割を果たしていることになる。本研究では以下の点を明らかにする(1) 遺伝学・生化学・構造解析等を駆使して、上記Epe1によるヘテロクロマチンの消去、活性化制御の分子機構を解明する。(2) 分裂酵母では環境変化、有性生殖過程への分化の時にヘテロクロマチンのパターンが変動する。この時にEpe1が果たす役割を明らかにする。(3) 分裂酵母でみられたEraserによる抑制的エピゲノム制御機構がより複雑な生物でも機能するのか、その普遍性について明らかにする。

図 Epe1による抑制的エピゲノム制御について本研究で明らかにすること。



研究代表者

村上 洋太

北海道大学大学院理学研究院
教授
yota@mail.sci.hokudai.ac.jp
http://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~bo/

Publications

- Jimenez T., et al., **Arita K.** Structure of PCNA in complex with DNMT1 PIP box reveals the basis for the molecular mechanism of the interaction. *BBRC* 516, 578-583 (2019)
- Kori S., et al., **Arita K.** Structure of the UHRF1 Tandem Tudor Domain bound to a methylated non-histone protein, LIG1, reveals rules for binding and regulation. *Structure* 27, 485-496 (2019)
- Ishiyama S., et al., **Arita K.** Nakanishi M. Structure of the Dnmt1 reader module complexed with a unique two-mono-ubiquitin mark on histone H3 reveals the basis for DNA methylation maintenance. *Mol Cell* 68, 350-360 (2017)
- Ferry L., et al., **Arita K.**, Defossez PA. Methylation of DNA Ligase 1 by G9a/GLP recruits UHRF1 to replicating DNA and regulates DNA methylation. *Mol Cell* 67, 550-565 (2017) 年 8 月
- Unoki M., **Arita K.** et al. Lysyl 5-Hydroxylation, a Novel Histone Modification, by Jumonji Domain Containing 6 (JMJD6) *J. Biol. Chem.* 288, 6053-6062 (2013)
- Nishiyama A. et al., **Arita K.** Nakanishi M. Uhrf1-dependent ubiquitination of histone H3 at lysine 23 couples maintenance DNA methylation and DNA replication. *Nature* 502, 249-253 (2013)
- Arita K.** et al. Recognition of modification status on a histone H3 tail by linked histone reader modules of the epigenetic regulator UHRF1. *Proc Natl Acad Sci USA* 109 12950-12955 (2012)
- Arita K.** et al. Recognition of hemi-methylated DNA by the SRA protein UHRF1 by a base-flipping mechanism. *Nature* 455 818-821 (2008)
- Arita K.** et al. Structural basis for histone N-terminal recognition by human peptidylarginine deiminase 4. *Proc Natl Acad Sci USA*. 103, 5291-5296 (2006)
- Arita K.** et al. Structure basis for Ca²⁺-induced activation of human PAD4. *Nat. Struct. & Mol. Biol.* 11, 777-783 (2004)

Publications

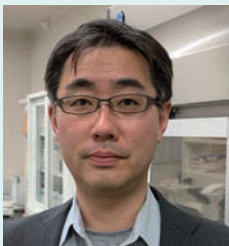
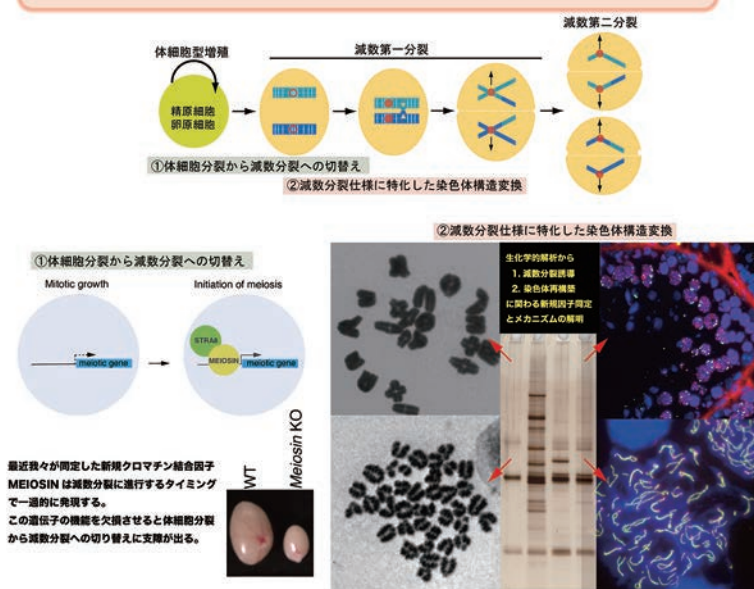
- Sorida M. et al., Regulation of ectopic heterochromatin-mediated epigenetic diversification by the JmjC family protein Epe1. *PLoS Genet* 15: e1008129. (2019)
- Kajitani, T. et al., Ser7 of RNAPII-CTD facilitates heterochromatin formation by linking ncRNA to RNAi. *Proc Natl Acad Sci USA* 114, E11208-E11217 (2017)
- Suzuki, S. et al., Histone H3K36 trimethylation is essential for multiple silencing mechanisms in fission yeast. *Nuc Acid Res* 44, 4147-4162 (2016)
- Oya, E. et al., Mediator Directs Co-transcriptional Heterochromatin Assembly by RNA Interference-Dependent and -Independent Pathways. *Plos Genet* 9, e1003677 (2013)
- Kawakami, K. et al. A novel RNAi protein, Dsh1, assembles RNAi machinery on chromatin to amplify heterochromatic siRNA. *Genes & Dev* 26, 1811-1824 (2012)
- Nakama, M. et al., DNA-RNA hybrid formation mediates RNAi-directed heterochromatin formation. *Genes to Cells* 17, 218-233 (2012)
- Shimada A., et al., Phosphorylation of Swi6/HP1 regulates transcriptional gene silencing at heterochromatin. *Genes & Dev* 23, 18-23 (2009)
- Dohke K., et al., Fission yeast chromatin assembly factor 1 assists in the replication-coupled maintenance of heterochromatin. *Genes to Cells* 13,1027-43 (2008)
- Kato, H., et al., RNA polymerase II is required for RNAi-dependent heterochromatin formation. *Science* 309, 467-469 (2005)
- Nakagawa H. et al., Fission yeast CENP-B homologs nucleate centromeric heterochromatin by promoting heterochromatin specific histone tail modifications. *Genes & Dev* 16, 1766-1778 (2002)

減数分裂における高次クロマチン構造の確立機構の解明

生殖細胞では通常の体細胞型細胞周期の機構を転用しながらも体細胞分裂から減数分裂への切り替えに伴って、減数分裂に特化されたクロマチン構造の再構築が起きている。DNA メチル化、ヒストン修飾、非ヒストンクロマチン結合タンパク質によって半保存的に非ゲノム情報複製を行う体細胞とは対照的に、この再構築は減数分裂直前の pre-meiotic S 期を境にむしろその構造を解消するように働くかと推定される。とりわけ減数第一分裂前期は細胞周期の G2 期に相当するが、体細胞では見られないユニークな染色体動態が観察される。減数分裂仕様のクロマチン構造の再構築や細胞周期の制御の実態解明には未だ多くの課題が残され国際的にも攻め倦んでいる。

我々はこれまで、減数分裂に特異的なクロマチン結合因子について研究を行ってきた。本研究では、①pre-meiotic S 期のクロマチン再構築を支えるメカニズムの解明、②体細胞分裂から減数分裂への遷移期の高次クロマチンドメインの解析、2 つの角度から検討を行い、生殖細胞系列と体細胞系列の非ゲノム情報複製に関わる様式の違いを本質的に決定付けるメカニズムの解明を目指す。

減数分裂における高次クロマチン構造の確立



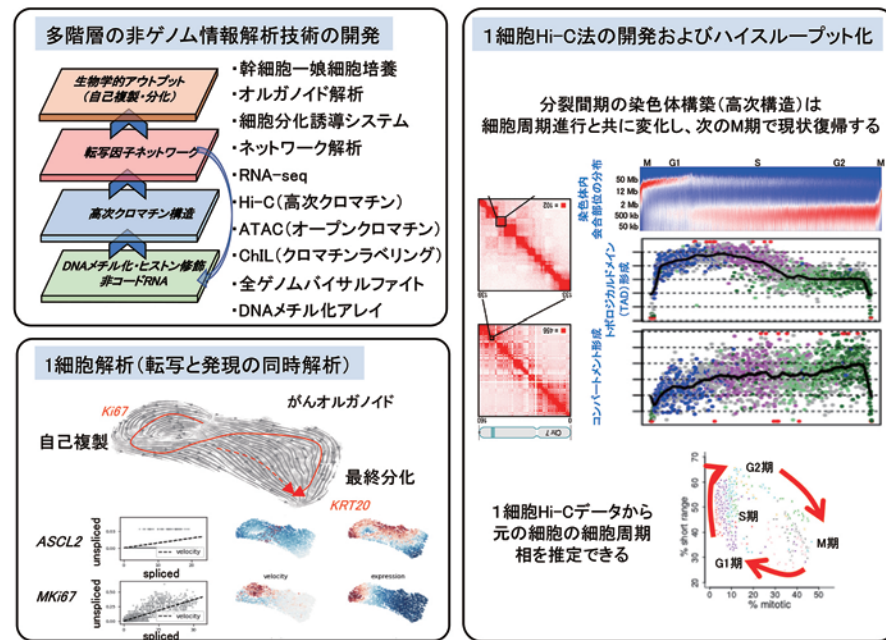
研究代表者
石黒 啓一郎

熊本大学発生医学研究所
独立准教授
ishiguro@kumamoto-u.ac.jp
http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/
bunya_top/chromosome-biology/

複製サイクルにおけるエピゲノム情報と高次クロマチン構造との連携の解明

多細胞生物における細胞の多様性は、エピゲノムやクロマチン高次構造など細胞種特異的な「非ゲノム情報」に基づいて生ずる。非ゲノム情報もゲノム情報と同様に細胞周期サイクルに沿って複製されるが、その二者の複製には密接な関連があり、例えばゲノム情報が早期に複製されるクロマチンドメインでは非ゲノム情報の複製がより忠実に行われる。しかし非ゲノム情報は従来均一と見なされてきた細胞集団内においても細胞毎に異なる上に、細胞集団を対象とする解析では細胞周期進行に沿って連続的に追跡することも容易ではなく、非ゲノム情報の複製と制御に関する研究は困難であった。

これらエピゲノムの多様性を理解するには一細胞からエピゲノム修飾・遺伝子発現・オープンクロマチンなどのマルチオミクス情報を取得する技術開発が必須である。1細胞 Hi-C 法はクロマチン高次構造（空間情報）のみならず細胞周期上の擬似的な位置（時間情報）を同一細胞から得ることができる。本研究課題では脂肪細胞・心筋細胞分化系、オルガノイド3次元培養系や領域内研究者との連携によって、細胞の運命選択に伴うエピゲノム情報の複製および制御、さらには高次クロマチン構造との連携を1細胞解像度で明らかにすることを旨とする。



研究代表者
油谷 浩幸

東京大学先端科学技術研究センター
教授
haburata-ky@umin.ac.jp
https://www.genome.rcast.u-tokyo.ac.jp



研究分担者
永野 隆

大阪大学蛋白質研究所・特任教授
takashi.nagano@protein.osaka-u.ac.jp

Publications

- Ishiguro K. The cohesin complex in mammalian meiosis. (Review) *Genes Cells* 24, 6-30. (2019)
- Ishiguro K., et al. Zscan4 is expressed specifically during late meiotic prophase in both spermatogenesis and oogenesis. *In Vitro Cell.Dev.Biol.* 53, 167-178 (2017)
- Ishiguro K., et al. Expression analysis of the endogenous Zscan4 locus and its coding proteins in mouse ES cells and preimplantation embryos: *In Vitro Cell.Dev.Biol.* 53, 179-190 (2017)
- Ishiguro K., et al. The cohesin REC8 prevents illegitimate inter-sister synaptonemal complex. *EMBO reports* 17, 783-784 (2016)
- Kumar R., Ishiguro K., et al. MEI4: a central player in the regulation of meiotic DNA double strand break formation in mouse. *J. Cell Science* 128, 1800-1811 (2015)
- †Kim J., †Ishiguro K. (†: equally contributed), et al. Meikin is a conserved regulator of meiosis-I-specific kinetochore function. *Nature* 517, 466-471 (2015)
- Ishiguro K., et al. Meiosis-specific cohesin mediates homolog recognition in mouse spermatocytes. *Genes Dev.* 28, 594-607 (2014)
- Shibuya H., Ishiguro K., et al. The TRF1-binding protein TERB1 promotes chromosome movement and telomere rigidity in meiosis. *Nat. Cell Biol* 16:145-156 (2014)
- Ishiguro K., et al. A new meiosis-specific cohesin complex implicated in the cohesin code for homologous pairing. *EMBO report* 12, 267-275 (2011)
- Ishiguro K. et al. Chromosome cohesion in mitosis and meiosis. (Review) *J.Cell Science* 120, 367-369 (2007)

Publications

- Nomura S, Aburatani H, et al. Cardiomyocyte gene programs encoding morphological and functional signatures in cardiac hypertrophy and failure. *Nat Commun.* 9:4435 (2018)
- Hama N, Aburatani H, et al. Epigenetic landscape influences the liver cancer genome architecture. *Nat Commun.* 9:1643 (2018)
- Hiraike Y, Aburatani H, et al. NFIA co-localizes with PPARγ and transcriptionally controls the brown fat gene program. *Nat Cell Biol.* 19:1081-1092 (2017)
- Kondo A, Aburatani H, et al. Extracellular Acidic pH Activates the Sterol Regulatory Element-Binding Protein 2 to Promote Tumor Progression. *Cell Rep.* 18:2228-2242 (2017)
- Matsumura Y, Aburatani H, et al. H3K4/H3K9me3 Bivalent Chromatin Domains Targeted by Lineage-Specific DNA Methylation Pauses Adipocyte Differentiation. *Mol Cell.* 60:584-96 (2015)
- Nagae G, Aburatani H, et al. Tissue-specific demethylation in CpG-poor promoters during cellular differentiation. *Hum Mol Genet.* 20:2710-21 (2011)
- Wendt KS, Aburatani H, et al. Cohesin mediates transcriptional insulation by CCCTC-binding factor. *Nature.* 451:796-801 (2008)
- Nagano T, et al. Cell-cycle dynamics of chromosomal organization at single-cell resolution. *Nature* 547, 61-67 (2017)
- Nagano T, et al. Comparison of Hi-C results using in-solution versus in-nucleus ligation. *Genome Biol* 16, 175 (2015)
- Nagano T et al. Single-cell Hi-C reveals cell-to-cell variability in chromosome structure. *Nature* 502, 59-64 (2013)

ポリコム群による抑制ドメインの複製機構の解明

ポリコム群は、主に発生過程や分化に寄与する遺伝子群を標的として作用する抑制性のエピジェネティック因子である。したがって、ポリコム群による抑制は可塑性に富んだものであり、発生過程で標的遺伝子群はその発現のオンオフを繰り返すこともあれば、安定なエピジェネティックインヘリタンスを確立することもある。このような機能的な多様性に阻まれて、ポリコム群による抑制が、分裂後の細胞へ伝達されエピジェネティックインヘリタンスが確立するメカニズムは今も大きな疑問として残されている。最近、我々はポリコム群のひとつとして遺伝学的に同定されてきた EPC が、DNA 複製メカニズムとカップルし、DNA メチル化維持、複製後ヌクレオソーム再構築メカニズム、ヒストンヴァリアントのローディング、コヒーシオンとリンクすることを見出した。この発見は、ポリコム群と DNA 複製メカニズムのリンクを理解していくために、重要な入り口を与えた (図)。本研究の中では、① DNA メチル化維持メカニズムが、複製後におこるであろうポリコム群の再構築過程にどのように寄与するのか?、及び、②複製後に起こるヌクレオソーム再構築メカニズムや異型ヒストンのローディングは、どのようにポリコム群の再構築過程に寄与するのか?という2つの問題にチャレンジする。これらに加えて、古関は本研究班で用いる遺伝資源の開発や維持のための基盤を提供する。研究分担者の遠藤は、バイオインフォマティクスの専門家であり、本研究班におけるインフォマティクス解析の基盤を提供する。

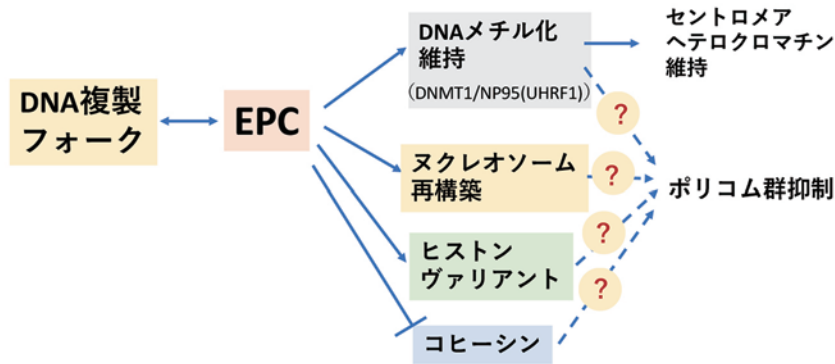


図 EPCを介したクロマチン複製



研究代表者
古関 明彦
理化学研究所
生命医科学研究センター
チームリーダー
haruhiko.koseki@riken.jp
https://www.ims.riken.jp/labo/4/index_j.html



研究分担者
遠藤 高帆
理化学研究所
生命医科学研究センター
上級研究員
takaho.endo@riken.jp
<https://www.ims.riken.jp/labo/3/index.html>

Publications

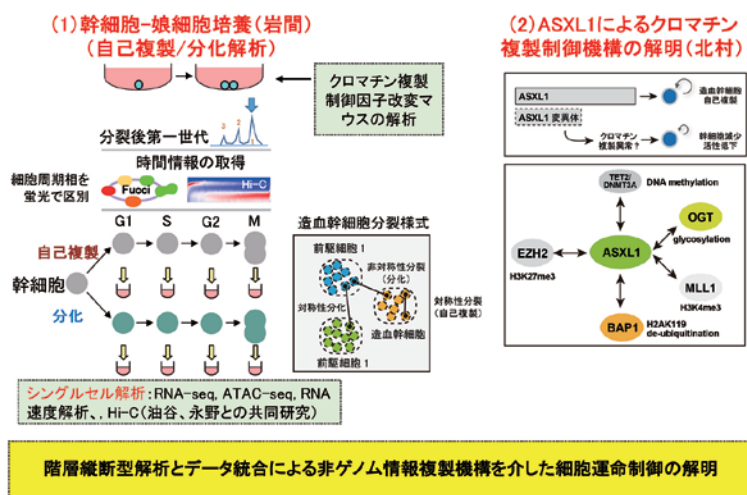
- Isono, K., et al., ***Koseki, H.** SAM Domain Polymerization Links Subnuclear Clustering of PRC1 to Gene Silencing. *Dev Cell* 26, 565-577 (2013)
- *Kondo T., et al., ***Koseki, H.** Polycomb Potentiates Meis2 Activation in Midbrain by Mediating Interaction of the Promoter with a Tissue-Specific Enhancer. *Dev Cell* 28, 94-101 (2014)
- Blackledge, NP., et al., ***Klose, R.J.** Variant PRC1 complex-dependent H2A ubiquitylation drives PRC2 recruitment and polycomb domain formation. *Cell* 157, 1445-59 (2014)
- Sharif, J., et al., ***Koseki, H.** Activation of Endogenous Retroviruses in Dnmt1^{-/-} ESCs Involves Disruption of SETDB1-Mediated Repression by NP95 Binding to Hemimethylated DNA. *Cell Stem Cell* 19, 81-94 (2016)
- *Endoh, M., et al., ***Koseki, H.** PCGF6-PRC1 suppresses premature differentiation of mouse embryonic stem cells by regulating germ cell-related genes. *Elife* 6, e21064 (2017)
- Almeida, M., et al., ***Brockdorff, N.** PCGF3/5-PRC1 initiates Polycomb recruitment in X chromosome inactivation. *Science* 356, 1081-1084 (2017)
- *Dong, Y., et al., ***Koseki, H.** EPC1/TIP60-mediated histone acetylation facilitates spermiogenesis in mice. *Mol Cell Biol* 37, e00082-17 (2017)
- Conway, E., et al., ***Bracken, AP.** A Family of

- Vertebrate-Specific Polycombs Encoded by the LCOR/LCORL Genes Balance PRC2 Subtype Activities. *Mol. Cell*, 70, 408-421 (2018)
- *Yakushiji-Kaminatsui, N., et al., ***Koseki, H.** Variant PRC1 competes with retinoic acid-related signals to repress Meis2 in the mouse distal forelimb bud. *Development* 145, pii: dev166348. doi: 10.1242/dev.166348 (2018)
 - Ikawa, T., et al. Conversion of T cells to B cells by inactivation of polycomb-mediated epigenetic suppression of the B-lineage program. *Genes Dev* 30, 2475-2485 (2016)

幹細胞の運命決定に関わるクロマチン複製機構の解明

幹細胞の細胞形質が細胞分裂後も娘細胞に継承される過程が自己複製であり、その破綻が分化といえる。この幹細胞の運命決定に関わるのが細胞分裂時のクロマチン複製様式である。エピゲノム修飾も含めてクロマチンは自己複製時には対称性に、分化時には非対称性に複製されることが想定されるが、その実態は確認されていない。岩間、造血幹細胞とその分裂によって生じる2つの娘細胞のシングルセル解析を行い、それらのクロマチン複製様式を明らかにする。具体的には油谷・永野と共同で、シングルセル ATAC-Seq によるオープンクロマチン領域解析、シングルセル Hi-C 解析によるトポロジカル関連ドメイン (TAD) 解析、ならびにシングルセル RNA-seq を行い、造血幹細胞の分裂様式をクロマチン複製と遺伝子発現の観点から理解する。北村は、多様なヒストン修飾が複製される分子機構について、なかでも細胞が分裂する際に一番早く複製されると言われているヒストン H3K4 のメチル化の複製機構を中心として調べる。北村らは、ゲノム上で ASXL1 結合が H3K4me3 と相関すること、ASXL1 が CDK1 によってリン酸化されること、ASXL1 が MLL と結合すること、変異型 ASXL1 ノックイン (ASXL1-MT-KI) マウスの H3K4me3 が低下し、造血幹細胞が減少することを明らかにし、ASXL1 が細胞分裂に伴うヒストン H3K4me3 複製に重要な役割を果たすこと、その破綻が造血幹細胞の減少および機能低下を誘導するという仮説を立てた。本研究ではアフリカツメガエルの ASXL や MLL 遺伝子をクローニングし、卵母細胞抽出物を利用して DNA 複製再構成系を構築し、ASXL1 とヒストン修飾 (H3K4me3) 複製の関係を明らかにする。

幹細胞の運命決定に関わるクロマチン複製機構の解明



Publications

- Miyagi S, **Iwama A**, et al. The chromatin binding protein Phf6 restricts the self-renewal of hematopoietic stem cells. *Blood* 133, 2495-2506 (2019)
- Wang C, **Iwama A**, et al. Ezh2 loss promotes transformation of early T cell precursors by propagating pathogenic DNA hyper-methylation at T-cell developmental regulator genes. *J Clin Invest* 128, 3872-3886 (2018)
- Sashida G, **Iwama A**, et al. The loss of Ezh2 cooperates with an active JAK2 mutant in the pathogenesis of myelofibrosis and sensitizes tumor-initiating cells to bromodomain inhibition. *J Exp Med* 213, 1459-1477 (2016)
- Koide S, **Iwama A**, et al. Setdb1 maintains hematopoietic stem and progenitor cells by restricting the ectopic activation of non-hematopoietic genes. *Blood* 128, 638-649 (2016)
- Sashida G, **Iwama A**, et al. Ezh2 loss promotes development of myelodysplastic syndrome but attenuates its predisposition to leukemic transformation. *Nat Commun* 5, 4177 (2014)
- Yamazaki S, **Iwama A**, et al. Non-myelinating Schwann cells in the mouse bone marrow niche maintain haematopoietic stem cell hibernation through TGF-β signaling. *Cell* 147, 1146-1158 (2011)
- Oguro H, **Iwama A**, et al. Poised lineage specification in multipotent hematopoietic stem and progenitor cells by the polycomb protein Bmi1. *Cell Stem Cell* 6, 279-286 (2010)
- Asada S, **Kitamura T**, et al. Mutant ASXL1 cooperates with BAP1 to promote myeloid leukaemogenesis. *Nat Commun* 9, 2733 (2018)
- Nagase R, **Kitamura T**, et al. Expression of mutant Asxl1 perturbs hematopoiesis and promotes susceptibility to leukemic transformation. *J Exp Med* 215, 1279-1247 (2018)
- Inoue D, **Kitamura T**, et al. Myelodysplastic syndromes are induced by histone methylation-altering ASXL1 mutations. *J Clin Invest* 123, 4627-4640 (2013)



研究代表者
岩間 厚志
東京大学医科学研究所・教授
03aiwama@ims.u-tokyo.ac.jp
<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/molmed/>

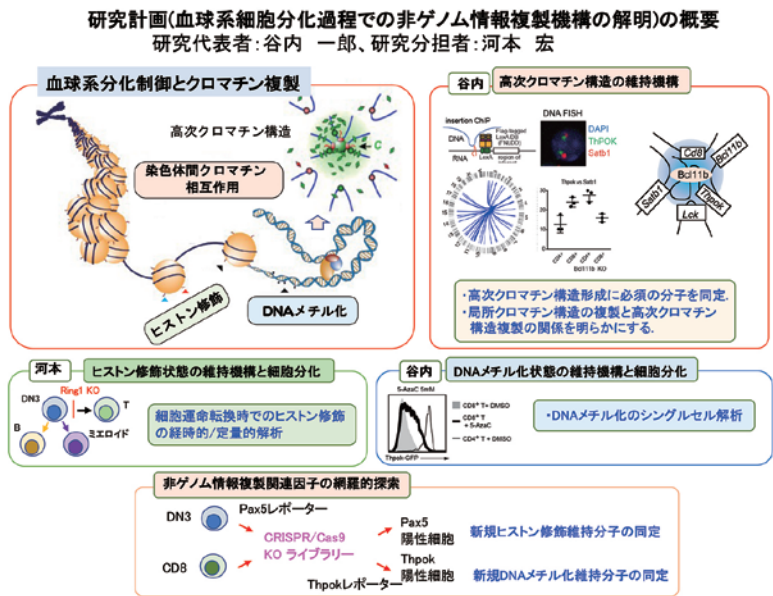


研究分担者
北村 俊雄
東京大学医科学研究所・教授
kitamura@ims.u-tokyo.ac.jp
http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/clinical_oncol/laboratory.html

血球系細胞分化過程での 非ゲノム情報複製機構の解明

多細胞生物の発生過程で起こる細胞形質の継承過程では、細胞分裂時の正確なゲノム情報の複製に加え、DNA メチル化やヒストン翻訳後修飾などの化学修飾性コード、高次クロマチン構造、非コード RNA を含めた非ゲノム情報の継承が必須である。しかしながら、このような非ゲノム情報は可塑性を有し、それ故に書き換えによる細胞形質の改変が可能であり、多細胞生物に於いて同じゲノム情報を持ちながら多様な細胞種を生み出す基本原理として機能する。即ち、細胞分裂時に非ゲノム情報は状況に応じた改変と精密な複製が緻密に制御される必要がある。

これまでに、血球系細胞の分化過程で、DNA メチル化や抑制的ヒストン修飾といった非ゲノム情報の複製不全により細胞形質が転換される（例えば抑制的ヒストンの複製機構障害による T 細胞から B 細胞への細胞形質転換）成果を挙げ、また T 細胞内で系列特異的に3次元的な高次クロマチン構造が形成され、転写因子の標的遺伝子群を一括して制御する為の transcriptional regulatory foci として機能する可能性を示唆する結果を得てきた。これらの成果を更に発展させる目的で、本研究課題では、1. DNA メチル化維持と細胞分化、2. ヒストン修飾維持と細胞分化、3. 高次クロマチン構造の維持機構 に焦点をあてた課題を設定し、Crispr/Cas9 を用いた網羅的な分子機能喪失系を活用し、非ゲノム情報複製に関与数する分子の同定を試み、血球系細胞分化過程での細胞形質の継承と改変を制御する非ゲノム情報複製機構の解明を目指した研究を行う。



研究代表者

谷内 一郎

理化学研究所・チームリーダー
taniuchi@rcai.riken.jp
<https://www.ims.riken.jp/labo/20/cv.html>



研究分担者

河本 宏

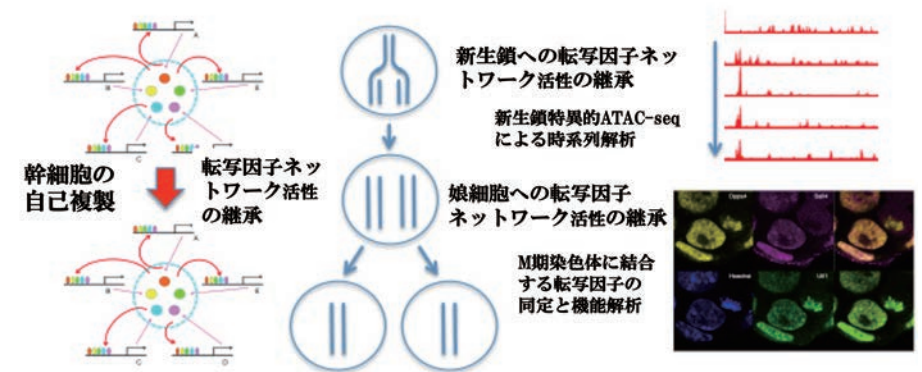
京都大学
ウイルス・再生医科学研究所
教授
kawamoto@infront.kyoto-u.ac.jp
<http://kawamoto.frontier.kyoto-u.ac.jp>

Publications

- Kojo S., et al., **Taniuchi I.** Runx-dependent and silencer-independent repression of a maturation enhancer in the Cd4 gene. **Nat. Commun.** 9:3593, (2018).
- Taniuchi I.** CD4 helper/ CD8 cytotoxic T cell differentiation. **Annual Rev Immunol.** 36:579-601 (2018).
- Wada H., et al., **Taniuchi I.** Requirement for intron structure in activating the Cd8a locus. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 115:3440-3445 (2018).
- Kojo S., et al., **Taniuchi I.** Priming of lineage-specifying genes by Bcl11b is required for lineage choice in post-selection thymocytes. **Nat. Commun.** 8:702 (2017).
- Kakugawa K., et al., **Taniuchi I.** Essential roles of SATB1 in specifying T lymphocyte subsets. **Cell Rep.** 19:1176-1188 (2017).
- Tanaka H., et al., **Taniuchi I.** Epigenetic Thpok silencing limits the time window to choose CD4+ helper-lineage fate in the thymus. **EMBO J.** 32:1183-94 (2013).
- Setoguchi R., et al., **Taniuchi I.** Repression of the Transcription Factor ThPOK by Runx Complexes in Cytotoxic T Cell Development. **Science** 319:816-819 (2008).
- Ikawa T., et al., **Kawamoto H.** Conversion of T cells to B cells by inactivation of polycomb-mediated epigenetic suppression of the B-lineage program. **Genes Dev** 30: 2475-2485 (2016).
- Ikawa T., et al., **Kawamoto H.** An essential developmental checkpoint for production of the T cell lineage. **Science.** 329: 93-96 (2010).
- Wada H., et al., **Kawamoto H.** Adult T-cell progenitors retain myeloid potential. **Nature** 452: 768-772 (2008).

クロマチン複製における 転写因子ネットワークの継承機構の解析

細胞種特異的転写因子群の発現は、それらの相互制御状態が、特定の細胞外シグナル入力下で安定に維持されることにより達成される。このような転写因子群のシグナル入力依存的な相互制御状態は、「転写因子ネットワーク」と呼ばれる。増殖能を持つ細胞においては、転写因子ネットワーク活性も、正確に複製されて娘細胞へと継承される必要がある。しかし、ゲノム複製と転写因子ネットワーク活性の維持ないしは遷移が、どのような分子機構で制御されているのかは、極めて重要な問題であるにもかかわらず、未だに明らかにはできていない。そこで、本計画研究においては、新学術領域の連携を生かし、DNA 複製ならびに細胞分裂に伴い、転写因子はどのようにゲノムへの結合を回復し、転写因子ネットワーク活性を維持するのか、ないしはそれを遷移させ細胞を分化させるのか、鍵になる転写因子を同定し、その機能を明らかにすることを目的とする。申請者はこれまでに特定領域研究や CREST 研究などの支援を受け、マウス ES 細胞における転写因子 Oct3/4, Sox2, Esrrb, Klf2, Klf4, Klf5 などの機能を解明してきた。さらに、これらの研究成果を踏まえ、細胞分化状態を規定するための、転写因子のシグナル入力依存的な相互制御状態を「転写因子ネットワーク」として改めて定義し、概念形成の観点からも貢献してきた。本計画研究が首尾よく達成されれば、その概念のさらなる明確化が進むとともに、細胞分化状態の操作技術開発にも貢献することが期待できる。



Publications

- Niwa, H.*** The principles that govern transcription factor network functions in stem cells. **Development** 145, dev147520(2018)
- Nakai-Futatsugi, Y.* and **Niwa, H.*** Zscan4 is activated after telomere shortening in mouse embryonic stem cells. **Stem Cell Reports** 6, 1-13 (2016)
- Adachi, K., et al. Context-dependent wiring of Sox2 regulatory networks for self-renewal of embryonic and trophoblast stem cells. **Mol Cell** 52, 380-392 (2013)
- Martello, G., et al. Esrrb is a pivotal target of the GSK3/Tcf3 axis regulating embryonic stem cell self-renewal. **Cell Stem Cell** 11, 491-504 (2012)
- Niwa, H.***, et al. A parallel circuit of LIF signaling pathways maintains pluripotency of mouse ES cells. **Nature** 460, 118-122 (2009)
- Masui, S. *, et al. Pluripotency governed by Sox2 via regulation of Oct3/4 expression in mouse embryonic stem cells. **Nat Cell Biol** 9, 625-635 (2007)
- Niwa, H.*** How is pluripotency determined and maintained? **Development** 134, 635-646 (2007)
- Niwa, H.***, et al. Interaction between Oct3/4 and Cdx2 determines trophoblast differentiation. **Cell** 123, 917-929 (2005)
- Niwa, H.***, et al. Quantitative expression of Oct-3/4 defines differentiation, dedifferentiation or self-renewal of ES cells. **Nat Genet** 24, 372-376 (2000)
- Niwa, H.**, et al. Self-renewal of pluripotent embryonic stem cells is mediated via activation of STAT3. **Genes Dev** 12, 2048-2060 (1998)



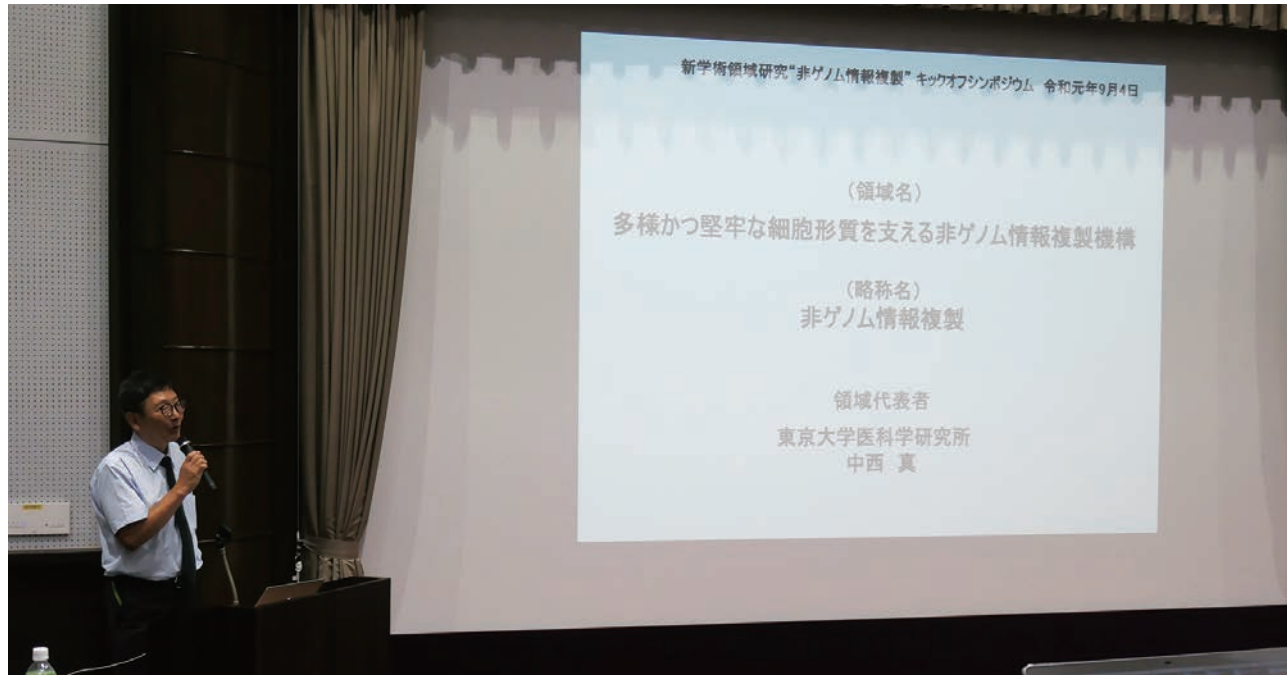
研究代表者

丹羽 仁史

熊本大学発生医学研究所・教授
niwa@kumamoto-u.ac.jp
http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/bunya_top/stem_cell_biology/

キックオフシンポジウム

2019年9月4日/東京大学医科学研究所



2019年9月4日(水) 東京大学医科学研究所において本新学術領域「非ゲノム情報複製」キックオフシンポジウムが開催された。シンポジウムは一般公開の形で行われ班員関係者と合わせて総勢 70 名ほどの参加があり盛況に終わった。シンポジウムの冒頭では、中西領域代表から本領域が課題とする「非ゲノム情報複製」の概要について説明があった。この場では『遺伝情報は、ゲノム情報のみならず、DNA メチル化、ヒストン修飾、高次クロマチン構造、広義の転写因子ネットワーク、非コード RNA を含めた「非ゲノム情報」により構成される。非ゲノム情報が複製される機構の全貌を明らかにし、細胞分裂や減数分裂に伴っておこる細胞の分化や自己複製などの生命現象がどのように制御されるかを解明することを目的とする。』という本領域の目的が共有された。さらに、『非ゲノム情報が各階層の多様性だけでなく、階層間の相互作用によってコードされることが明らかになりつつある』という昨今の研究の進展状況を考慮して、過去の既存



の領域と比較してもユニークな階層縦断的な計画研究体制が特色であることが紹介された。さらに基盤技術支援を充実させて油谷・永野による少数細胞による高次クロマチン解析技術や、遠藤によるデータ統合と数理モデルなどと密接に連携する体制を目指すことも紹介された。

引き続き、9つの計画研究課題について研究代表者から発表があり、活発な議論や情報交換が行われた。各計画研究が目指す具体的な方向性や領域内の相互連携の礎となる技術について議論が行われて、班員の相互理解が深まるシンポジウムであると共に、一般聴衆をはじめ公募班への応募を検討する研究者に向けての「非ゲノム情報複製」研究の強力なアピールの場ともなった。さらに懇親会の場においても引き続き活発な意見交換が行われた。

またキックオフシンポジウムに先だって総括班会議も行われた。本会議には計画研究代表者・分担者と総括班評価委員として平野達也先生(理研)、塩見美喜子先生(東大・理)、学術調査官の大石由美子先生、浅野謙一先生に参加を頂き意見交換を行った。本領域の概要と運営体制について中西領域代表から説明があったのち、国際活動支援、先端技術の共有、共同研究の推進、HPやNews letterを通しての成果発信などの広報活動、今後の活動スケジュールなど、総括班の活動方針が確認された。また領域審査の際の審査部会からの評価コメントや評価委員からの意見が共有された。

(熊大・石黒)

第一回領域会議レポート

2019年9月22日～23日/北海道大学・理学部

2019年9月22日(日)～23日(月)、北海道大学・理学部(世話人 村上洋太)において、本新学術領域の第1回領域会議が開催された。北海道に迫る台風の影響も懸念されたが、本領域の計画研究代表者・分担者・研究協力者に、領域評価者の先生方、文部科学省学術調査官の方にも加わって頂き、総勢 33 名の参加で開催された。

冒頭に中西真領域代表から領域の課題や今後の目標について改めて説明があった。この場では、DNA メチル化やヒストン修飾などの共有結合修飾性コード、高次クロマチン構造、広義の転写因子ネットワークなどの動的に変動する多様な非ゲノム情報を、細胞周期の進行に伴い正確に複製される性質のものであると捉え、細胞分化、自己複製、癌化の文脈において、これらがどのように維持され生命現象を制御するかを明らかにするという本領域の方針の共有がはかられた。9つの計画研究課題について、研究代表者と分担者、研究協力者から 14 演題の発表があった。非公開の会議として各計画研究課題のうち現在進行中の未発表のものを中心に活発な議論が行われた。本質を問う様々なコメントや質疑応答を通して各計画班の研究内容の相互理解が深まり、新たな領域内連携に結びつける戦略の提案と意見交換がなされた。

この領域会議を振り返ると、本領域の計画班が単にそれぞれ個別のテーマの研究者の集まりではなく、「非ゲノム情報複製」のメカニズム解明という大きな目標に向かう連携体制で発進したことが伺えた。本領域計画研究班を構成する研究者

は、これまで生化学、細胞生物学、腫瘍学、免疫学、血液学、病理学、一細胞クロマチン解析技術、タンパク立体構造の各分野において本領域の研究目的と合致した研究成果をあげている。このような多様な解析技術と多角的なシステムを駆使して、非ゲノム情報複製研究を相互に補完して遂行できる体制が立ち上がったと実感された。さらに、様々な専門性・技術背景を持つ研究者による領域内相互の連携によって今後の研究推進が一層期待されることが認識された。また本会議には領域評価者として、佐々木裕之先生(九州大学・生医研)、塩見美喜子先生(東京大学・理学系研究科)に参加頂いた。懇親会での佐々木先生のご挨拶において、現行の新学術領域研究制度が最後となる今年度に多くの申請の中から採択されたことへの祝辞と、この領域の発展性を示して5年間を駆け抜けるよう激励の言葉で締めくくられ、本領域への期待の高さが伺われた。

(熊大・石黒)



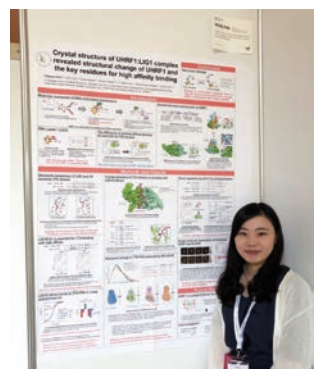
若手海外派遣 国際学会渡航記

有田班・郡 聡実(横浜市立大学大学院 生命医科学研究科 博士課程 1年)

2019年8月18日～23日に開催された32nd European Crystallographic Meeting (ECM32) ヨーロッパ結晶学会に参加し、ポスター発表を行いました。会場のウィーン大学は、観光地になるほどの歴史的な建物です。講演が行われたホール天井にはシャンデリア、壁一面に彫刻と壁画が飾られており、芸術に疎い私でも圧倒されました。オープニングセレモニーでは管楽器の生演奏でスタートし、さすがは「芸術と音楽の街ウィーン」と感銘を受けました。

本ポスター発表では、DNA 維持メチル化に必須の因子である UHRF1 と複製因子 DNA Ligase 1 の複合体の X 線結晶構造解析について報告しました。さらに、立体構造情報を基に明らかにした、相互作用に重要なアミノ酸残基の同定と LIG の結合に伴う UHRF1 の構造変化について議論しました。今回が初めての国際学会ということもあり、不慣

れな英語での発表に最初は不安と緊張でいっぱいでした。実際にポスター発表や質疑応答を行い、自分の英語力の未熟さを痛感しましたが、それと同時に他国の研究者と議論するのは新鮮かつ刺激的で、非常に有意義な時間を過ごすことができました。視野の広がりや英語学習のモチベーションの向上を実感し、今後の研究生活において糧となる貴重な経験となりました。最後になりましたが、このような素晴らしい機会を与えてくださった指導教員の有田恭平准教授にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。



1

第 21 回 免疫サマースクール 2019in 愛媛 講師

2019 年 7 月 29 日 ～8 月 1 日 第 21 回 免疫サマースクール 2019in 愛媛にて、本領域計画班の谷内一郎と河本宏が講師として招聘され講演を行いました。詳細は以下の HP で紹介されています。
<https://ss2019.jp> （理研・谷内、京大・河本）

2

本領域共催 熊本大学発生医学研究所「DNA を見てみるプチ実験コーナー」

2019 年 9 月 28 日（土）に熊本大学発生医学研究所にて、丹羽班、石黒班による一般公開「DNA を見てみるプチ実験コーナー」が実施されました。これは学園祭（本九祭）での発生医学研究所一般公開に合わせて、本領域共催のブースとして開催されたものです。「DNA、ゲノムという言葉くらいは聞いたことがあるけど、何なのか実体がわからない」という子供から大人までを対象に、DNA のエタノール沈殿を体験してもらう企画です。実際に本物の DNA を見てもらい、ゲノムにコードされる遺伝情報やゲノムにはコードされないが形質が伝達する非ゲノム情報について理解を深めてもらう狙いで行われました。体験型のプチ実験は好評で多くの方々に楽しんでもらいました。実物の DNA を見た上で、DNA・ゲノムは生物学の基本概念であるばかりではなく、健康、食品、考古学、警察捜査など一般社会の様々な場面に浸透していることが解説され、多くの質問もありました。（熊大・丹羽、石黒）



第 1 回

領域代表

中西 真

（東京大学医科学研究所 教授）



この度は新学術領域研究「非ゲノム情報複製」の News Letter をご覧いただきありがとうございます。第一回のエッセイということで、領域代表の中西が自分の研究生活を振り返りながら今後の抱負についてお話しさせていただきます。私は昭和 60 年に名古屋市立大学医学部を卒業いたしました。もともと祖父が研究者であったことから幼少の頃から何となく自分が研究者になるような予感がしていました。医学部在学中もごく自然に研究者を目指す気持ちが高まり、生化学教室に出入りしながら研究の真似事をさせていただきました。当時はあまり真面目な学生でなく授業への出席も良い方ではなかったですが、研究室には毎日顔を出して実験するという生活でした。その頃のトラウマか、今でも学生の出席を取ることが苦手で、自分の講義などは聞きたいものが聞けば良いといった、まあ何ともいい加減な状況です。大学卒業後すぐに生化学の大学院に入学したのですが、当時の教授が“こいつは将来研究者として使い物にならないかもしれない”と考えたのか、大学院生時代に“臨床研修を受けなさい”と半ば強制的に内科の研修を受けさせられました。今となってはこの頃の経験が、自分の研究者人生に大きな影響を与えたと思っています。その後自治医大、米国ペイラー医科大学、国立長寿研、母校、東大と移動しながら研究を続けて

きました。自分の研究者人生の特徴は、これまで一切研究テーマを与えられたことがなく、全く自由にさせていただいたことです。大学院生時代からポスドク、さらには今に至るまで上の先生から“こいつは何を言っても聞かないやつだ”と思われたのかも知れません。こんな研究者は本当に稀だと思います。助教（当時は助手）時代に個体や細胞の老化に興味を持ち細胞周期が関わるのではと考えて研究を開始し、留学中には CDK 阻害タンパク質、さらに独立してからは細胞周期チェックポイントとほとんどすべてのテーマを自分で設定してきました。細胞周期は、酵母からヒトに至るまでよく保存された細胞分裂を制御する分子基盤で、がん遺伝子・がん抑制遺伝子の発見と相まって 1990 年代後半は本当に多くの研究者が凌ぎを削った領域でした。しかしながらその後、周期進行の基本制御機構が明らかとなり徐々に領域から研究者が減り、現在では細胞周期進行を精力的に研究している研究者はほとんどいなくなりました。このような状況で、何とか次世代の細胞周期研究を開拓したいと考えて非ゲノム情報の複製と細胞周期との関連を明らかにしたいと思いつきました。それまでの細胞周期研究は平たく言えばゲノム情報をいかに安定に複製し、2つの娘細胞に分配するののかという問題を解明するもので、単純にこれを非ゲノム情報に広げようと考えたわけ

です。とは言っても、それまでは主に培養細胞中心の研究であったため、このままの技術では複雑な非ゲノム情報の複製機構は手が出ないだろうと考え、当時フランスモンペリエでゲノム複製研究をやっていた西山さんに教室に来ていただきました。西山さんもカエルの系で非ゲノム情報複製研究ができるのではと考えていたので、まさに同じ目的を共有しながら研究を開始することができました。まずは最も解析しやすい DNA メチル化の複製（維持メチル化）をやってみようということになり、幸運にも DNA メチル化酵素 DNMT1 のヘミメチル化部位への集積にヒストン H3 のユビキチン化が重要であることを発見して Nature 誌に発表することができました。当時は古関さんが発見した UHRF1（Np95）が同定できれば DNA 維持メチル化の基本制御機構は全て分かったといった状況で、“今更 DNA 維持メチル化ですか？”という雰囲気でした。しかし、分かっていると思っていることでも新しい系を使って解析すれば重要な発見ができると信じておりました。その後の研究成果を含めて、DNA メチル化複製機構の全貌をある程度解明することができたのは本当に幸運でした。今後これらの経験をヒストン修飾や高次クロマチン構造の複製機構につなげていければと思っています。遺伝情報の正確な複製は多細胞生物体形成・維持にとり最も重要なものです。技術や解析法にとらわれず、多彩な非ゲノム情報の複製機構を一つ一つ明らかにしていくことで、多細胞生物の本質に迫りたいと考えております。領域終了時にどこまでたどり着けるかわかりませんが精一杯頑張ってますので、どうぞよろしくご指導お願い申し上げます。

Schedule 今後の活動予定

本領域の共催・後援となる学会シンポジウムの開催や班員が関わる企画の予定を紹介いたします。

東大・理研共同セミナー

日時：2019年12月2日

場所：東京大学医科学研究所

Invited speaker：

Dr. Heinrich Leonhardt (University of Munich) 国際支援

Dr. Pierre-Antoine Defossez (Paris Diderot University)

分子生物学会ワークショップ エピジェネティック制御異常と癌進展 共催

日時：2019年12月4日 (世話人：岩間)

分子生物学会フォーラム 有性生殖における染色体/クロマチン/核動態

日時：2019年12月5日 (世話人：石黒)

分子生物学会ワークショップ エピゲノム複製機構が解き明かすゲノム安定性とクロマチンオーガニゼーションのクロストーク 共催

日時：2019年12月6日 (世話人：鶴木 西山)

Invited speaker：

Dr. Heinrich Leonhardt (University of Munich) 国際支援

九州大学生医研セミナー 共催

日時：2019年12月9日

場所：九大生医研 (世話人：鶴木)

Invited speaker：

Prof. Ueli Grossniklaus (University of Zürich)

Prof. Pierre-Antoine Defossez (Paris Diderot University)

Prof. Heinrich Leonhardt (University of Munich) 国際支援

第37回染色体ワークショップ, 第18回核ダイナミクス研究会 共催

日時：2019年12月22～24日 場所：新潟県月岡温泉

第1回国際シンポジウム

日時：2020年3月17～18日

場所：京都大学 紫蘭会館

Invited speaker：

Dr. Kristian Helin (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 国際支援

Dr. Huck Hui Ng (Singapore Genome Institute) 国際支援

Dr. Bing Zhu (Chinese Academy of Science)

Dr. William J Greenleaf (Stanford University)

Dr. Xin Chen (Johns Hopkins University)

国際シンポジウム2nd HMGU-Japan symposium

新学術領域「クロマチン潜在能」との共催

日時：2020年3月27～28日

場所：東京大学山上会館

speaker：有田 石黒

第14回日本エピジェネティクス研究会年会 共催

日時：2020年5月21～22日

場所：愛知県名古屋市 ウィンクあいち

第2回領域会議

日時：2020年6月21～22日

場所：熊本 阿蘇グリーンピア

第92回日本遺伝学会大会 共催シンポジウム

日時：2020年9月16～18日

場所：熊本くまもと県民交流館パレア

新学術領域研究

「多様かつ堅牢な細胞形質を支える非ゲノム情報複製機構」

RNG Newsletter

第1号 2019年11月発行

編集人 石黒 啓一郎

発行人 中西 真

発行所 非ゲノム情報複製ニュースレター編集室
東京大学医科学研究所

癌・細胞増殖部門 癌防御シグナル分野

〒108-8639 東京都港区白金台461

TEL 03 5449 5341

E-mail mkt naka@ims.u.tokyo.ac.jp

印刷所 株式会社トライス

<https://non-genome.com>