

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

04

2021 July

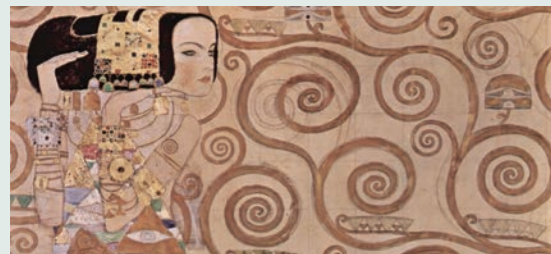
R N G

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)

04
2021 July



表紙イラスト：
グスタフ・クリムト(Gustav Klimt, 1862年7月14日 -
1918年2月6日)
「ストックレー・フリーズ」期待の原図

Greeting 領域代表挨拶

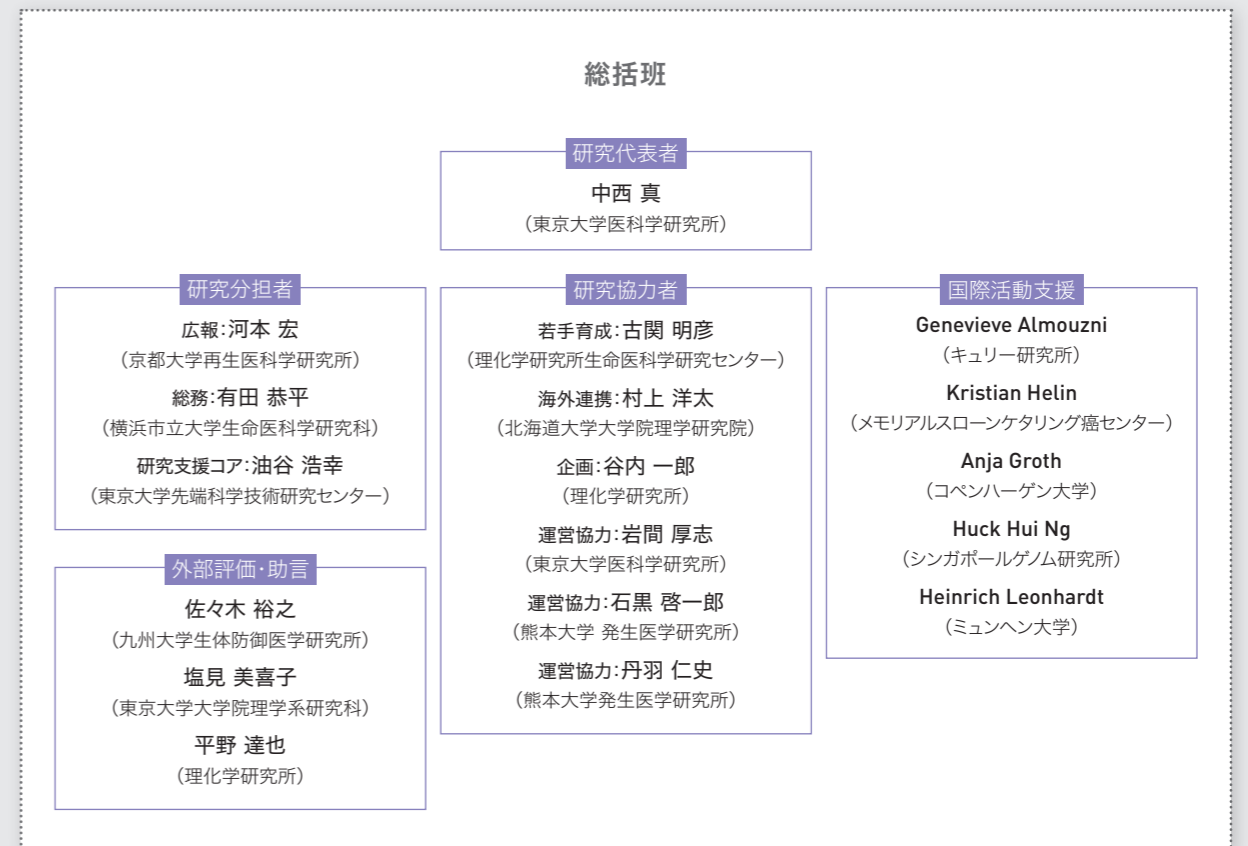
中間評価に向けて — 雑感

早いもので本新学術領域研究が開始されてから2年が過ぎようとしている。本来なら、班員による共同研究が予想もしない成果を生み出し、班全体が盛り上がっているはずであるが、実際には対面での班会議もままならない状況である。とは言え、今年は中間評価の年であり、過去に拘泥している場合ではない。先週から報告書の準備をし始めたが、これがなかなか一筋縄ではいかない。まずは班員全員の研究内容を俯瞰的に把握し、次に個々の研究成果を深く理解し、最後にこれらを魅力的に記載しなくてはならない。つくづく自分の文才のなさを実感させられる。これから約1ヶ月、領域長としての真価が問われる時間だと心してかからねばならない。



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

A01 非ゲノム情報の基本的複製機構

- 研究代表者** 中西 真 (東京大学医科学研究所)
- 研究分担者** 鷗木 元香 (九州大学生体防御医学研究所)
藤 泰子 (東京大学大学院理学系研究科)
- 研究代表者** 有田 恭平 (横浜市立大学生命医科学研究所)
- 研究代表者** 村上 洋太 (北海道大学大学院理学研究院)
- 研究代表者** 石黒 啓一郎 (熊本大学発生医学研究所)
- 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)
- 研究分担者** 永野 隆 (大阪大学蛋白質研究所)

A02 非ゲノム情報複製機構による細胞機能制御

- 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)
- 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)
- 研究代表者** 岩間 厚志 (東京大学医科学研究所)
- 研究分担者** 北村 俊雄 (東京大学医科学研究所)
- 研究代表者** 谷内 一郎 (理化学研究所)
- 研究分担者** 河本 宏 (京都大学ウイルス・再生医科学研究所)
- 研究代表者** 丹羽 仁史 (熊本大学発生医学研究所)

公募研究班

A01 非ゲノム情報の基本的複製機構

- 研究代表者** 佐々木 真理子 (東京大学定量生命科学研究所)
- 研究代表者** 原田 昌彦 (東北大学農学研究科)
- 研究代表者** 加納 純子 (東京大学大学院総合文化研究科)
- 研究代表者** 池田 陽子 (岡山大学資源植物科学研究所)
- 研究代表者** 高橋 達郎 (九州大学大学院理学研究院)
- 研究代表者** 仙石 徹 (横浜市立大学)
- 研究代表者** 鐘巻 将人 (国立遺伝学研究所)
- 研究代表者** 立和名 博昭 (がん研究会)
- 研究代表者** 正井 久雄 (東京都医学総合研究所)

A02 非ゲノム情報複製機構による細胞機能制御

- 研究代表者** 廣瀬 哲郎 (大阪大学大学院生命機能研究科)
- 研究代表者** 松崎 仁美 (筑波大学生命環境系)
- 研究代表者** 岸 雄介 (東京大学大学院薬学系研究科)
- 研究代表者** 山田 泰広 (東京大学医科学研究所)
- 研究代表者** 竹林 慎一郎 (三重大学大学院生物資源学研究所)
- 研究代表者** 横林 しほり (京都大学iPS細胞研究所・大学院)
- 研究代表者** 深川 竜郎 (大阪大学大学院生命機能研究科)
- 研究代表者** 甲斐 歳恵 (大阪大学大学院 生命機能研究科)
- 研究代表者** 前原 一満 (九州大学 生体防御医学研究所)
- 研究代表者** 秋山 智彦 (慶應義塾大学医学部)

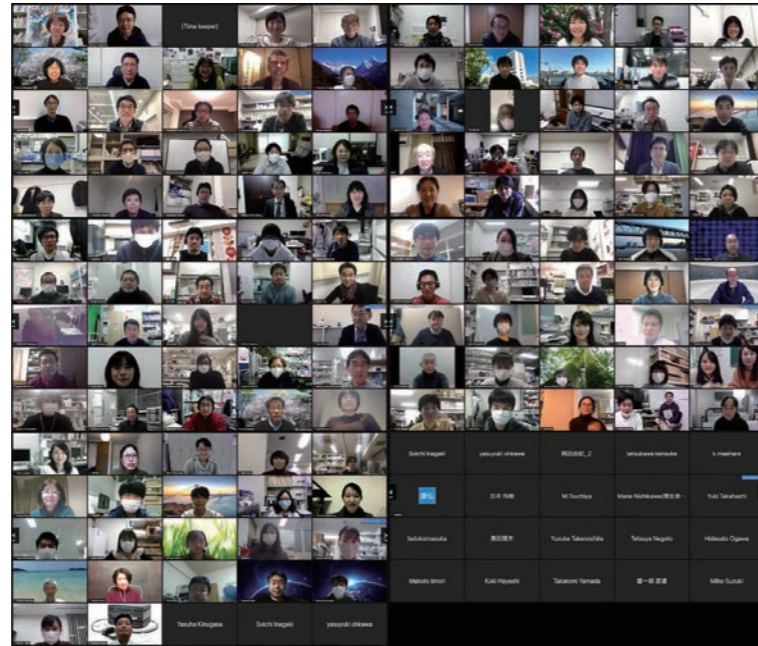
CONTENTS

- 02 領域代表挨拶
- 04 活動報告
- 07 研究業績紹介
- 11 書籍紹介
- 12 アウトリーチ活動紹介
- 13 コラム 岩間 厚志
- 14 受賞・人事

第38回染色体ワークショップ、第19回核ダイナミクス研究会(オンライン)を共催

2021年1月18~19日

オンラインで開催された第38回染色体ワークショップ、第19回核ダイナミクス研究会を共催しました。本領域の高橋達郎先生が共同幹事を務められました。本領域からは、石黒啓一郎、藤泰子、佐々木真理子、高橋達郎、加納純子、鷗木元香が発表しました。



Shihori Yokobayashi 博士 (Kyoto University, CiRA)
「Dissection of epigenetic heterogeneity of human induced pluripotent stem cells toward understanding their propensity for germ cell development」

Tomohiko Akiyama 博士 (Keio University, School of Medicine)
「Cooperative roles of UTX and UTY in human embryonic stem cells」

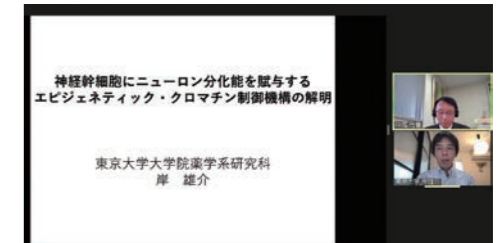
第14回日本エピジェネティクス研究会(オンライン)を共催

2021年3月30~31日

オンラインで開催された第14回エピジェネティクス研究会を共催しました。本領域の班員も多数参加しました。

有田恭平、岸 雄介、が口頭発表、鷗木元香、郡聡実(有田班)、伊東哲史(山田班)、梶谷卓也(村上班)、高田幸(石黒班)、平野利忠(山田班)がポスター発表をしました。

写真は岸雄介班員の授賞講演のときの様子。



非ゲノム情報複製Webinarシリーズ開催

2021年より定期的に計画班の班員がホストとなり国内外の研究者を招いてWebinarを実施しました。

「カエル卵抽出液を用いた、染色体内のヌクレオソームの構造・ダイナミクス解析」

2021年1月21日

第1回非ゲノム情報複製Webinar(ホスト 熊大・石黒)

演者: 立花誠博士(大阪大学・大学院理学研究科・生命機能研究科)

「マウス Sry には”隠れ”エキソンが存在した」

小布施力史博士(大阪大学・大学院理学研究科・生物科学専攻)

「ヘテロクロマチンの構造と機能の理解」

新富圭史博士(理化学研究所)

「染色体内の混雑した環境におけるトポソメラーゼIIαのはたらき」

胡桃坂仁志博士(東京大学 定量生命科学研究所)

「クロマチンによるエピジェネティックなゲノム制御の構造基」

2021年2月17日

第2回新学術領域「非ゲノム情報複製」Webinar開催

(ホスト 横浜市大・有田)

演者: 有村泰宏 博士 (Rockefeller University,

Laboratory of Chromosome and Cell Biology)

2021年3月23日

第3回新学術領域「非ゲノム情報複製」Webinar開催(ホスト 北大・村上)

演者: 野間健一 博士 (University of Oregon, Institute of Molecular Biology, 北大・遺伝子病制御研究所)
「分裂酵母モデルとヒト老化細胞における3Dゲノム構造の形成機構」

2021年5月12日

第4回新学術領域「非ゲノム情報複製」Webinar開催(ホスト 東大・油谷)

演者: 武井洋大博士 (California Institute of Technology)
「Integrated spatial genomics reveals the principles of 3D genome organization」

2021年6月14日

第5回新学術領域「非ゲノム情報複製」国際Webinar開催(ホスト 東大・岩間)

演者: Kristian Helin 博士 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 本領域アドバイザー)
「Epigenetics, and its role in transcriptional control, cell fate and cancer」

総括班会議をオンラインで実施

2021年3月31日

本領域計画班員と領域アドバイザーがオンラインで集まり、前年度の研究進捗状況や活動状況について総括しました。コロナ禍の状況での今後の領域の活動について議論しました。

新学術領域「全能性+非ゲノム情報」合同若手勉強会(オンライン)

2021年3月31日

新学術全能性領域との合同若手勉強会がオンラインで開催されました。コロナ禍の状況で前年度より延期となっていた本勉強会は、当初九州大学で現地開催+オンラインのハイブリッド開催を予定しておりましたが、直近のCOVID-19の状況によりオンラインのみの開催となりました。120名以上の参加者があり、各領域から大学院生・ポスドクなどの若手研究者が口頭発表を行い、活発な議論がありました。当領域からは以下の方々が代表で発表されました(世話人 石黒)。

島田龍輝(熊大・発生研・石黒班)
浅沼高寛(北大・理・村上班)
鷗木元香(九大・生医研・中西班)
斎藤裕一郎(遺伝研・鐘巻班)
金津瑛一郎(九大・理・高橋班)
松崎仁美(筑波大・生命環境)
藤井健(九大・生医研・前原班)
池田陽子(岡山大・資源植物研)
遠藤充浩(熊大・発生研・丹羽班)
北川紗帆(東北大・農・原田班)



第4回領域会議をオンラインで実施

2021年6月1日～2日

2日間に分けて開催し、研究分野や研究技術が近い班で下記のようなセッションを組んで発表しました。各班が研究の進捗状況について報告し、活発な議論がありました。

中西領域代表からの挨拶

セントロメア・ペリセントロメア・テロメアと非ゲノム情報

(座長：加納)

加納 純子 (東京大学大学院総合文化研究科)

鷗木 元香 (九州大学生体防御医学研究所)

深川 竜郎 (大阪大学大学院生命機能研究科)

分化・運命転換と非ゲノム情報 1 (座長：北村)

北村 俊雄 (東京大学医科学研究所)

岸 雄介 (東京大学大学院薬学系研究科)

甲斐 歳恵 (大阪大学大学院 生命機能研究科)

岩間 厚志 (東京大学医科学研究所)

非コード RNA と非ゲノム情報 (座長：立和名)

立和名 博昭 (公益財団法人がん研究会がん研究所)

廣瀬 哲郎 (大阪大学大学院生命機能研究科)

非ゲノム情報複製の構造生物学 (座長：仙石)

仙石 徹 (横浜市立大学 医学部 生化学教室)

有田 恭平 (横浜市立大学生命医科学研究科)

植物と非ゲノム情報 (座長：池田)

池田 陽子 (岡山大学資源植物科学研究所)

藤 泰子 (東京大学大学院理学系研究科)

分化・運命転換と非ゲノム情報 2 (座長：河本)

河本 宏 (京都大学 ウイルス・再生医科学研究所)

谷内 一郎 (理化学研究所)

秋山 智彦 (慶應義塾大学医学部)

古関 明彦 (理化学研究所 生命医科学研究センター)

多層階オミクスと情報解析 (座長：前原)

前原 一満 (九州大学生体防御医学研究所)

永野 隆 (大阪大学蛋白質研究所)

遠藤 高帆 (理化学研究所 生命医科学研究センター)

油谷 浩幸 (東京大学先端科学技術研究センター)

生殖・発生と非ゲノム情報 (座長：丹羽)

丹羽 仁史 (熊本大学発生医学研究所)

横林 しほり (京都大学 iPS 細胞研究所)

松崎 仁美 (筑波大学生命環境系)

石黒 啓一郎 (熊本大学発生医学研究所)

ヒストン修飾・ヒストンバリエントと非ゲノム情報

(座長：村上)

村上 洋太 (北海道大学大学院理学研究院)

原田 昌彦 (東北大学農学研究科)

DNA 複製と非ゲノム情報 (座長：高橋)

高橋 達郎 (九州大学大学院理学研究院 生物科学部門 染色体機能学研究室)

正井 久雄 (公益財団法人東京都医学総合研究所 基礎医科学研究分野)

佐々木 真理子 (東京大学定量生命科学研究所ゲノム再生研究分野)

鐘巻 将人 (国立遺伝学研究所)

DNA 維持メチル化と非ゲノム情報 (座長：山田)

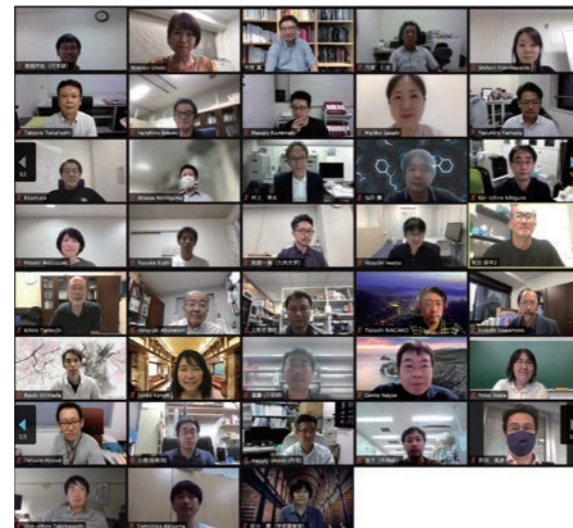
山田 泰広 (東京大学医科学研究所 先進病態モデル研究分野)

竹林 慎一郎 (三重大学大学院生物資源学研究所分子細胞生物学研究室)

中西 真 (東京大学医科学研究所)

まとめ

Zoom 懇親会



ゲノム安定性を維持するためには適切な間隔で効率よくDNA複製を開始することが重要である

佐々木 真理子 (東京大学定量生命科学研究所)

Goto, M., *Sasaki, M., *Kobayashi, T. The S-phase cyclin Clb5 promotes rDNA stability by maintaining replication initiation efficiency in rDNA. *Molecular and Cellular Biology* 41(5), e00324-20 (2021)

真核生物は染色体上の複数箇所から DNA 複製を開始させる。これは複数の複製装置を走らせることによって、短時間で複製を完了させるためだと考えられている。さらに複製装置は DNA 上に存在する様々な障害によって停止し、この複製阻害に正しく応答しなければゲノム不安定化が誘導される。複数の複製起点を発生させる別の目的は、一つの複製装置が停止しても他の装置が複製をバックアップするためだと予想されている。しかし、DNA 複製開始効率がゲノム安定性にどのような影響を及ぼすのかは十分に理解されていない。

リボソーム DNA (rDNA) はリボソーム RNA をコードする遺伝子であり、ゲノム中では rDNA 配列が縦列に並んだ巨大クラスターを形成している (図1)。出芽酵母の rDNA 配列には複製起点が含まれているが、一部のコピーの複製起点だけが発火する。さらにいったん DNA 複製が始まっても、リボソーム RNA 転写ユニットと逆向きに進む複製装置は Fob1 タンパク質によって進行阻害を受ける。この複製阻害にともなって rDNA コピー数変化が起き rDNA 領域が不安定になることが知られているが、どのようなメカニズムで rDNA コピー数変化が起こるのかについての詳細は不明である。

我々はお芽酵母を用いて異常な rDNA コピー数変化を示す遺伝子欠損株をスクリーニングした結果、CLB5 遺伝子が rDNA 安定性を制御する重要な因子であることを発見した。Clb5 と Clb6 は S 期サイクリンであり、サイクリン依存性キナーゼのパートナーとして DNA 複製の開始や進行を制御する。さらに DNA 複製起点は異なるタイミングで発火するが、S 期初期の複製起点の活性化は Clb5 と Clb6 によって制御され、S 期後期の活性化は Clb5 によって制御されることが報告されている。そこで本研究では rDNA 領域を用いて、これらの S 期サイクリンがゲノム安定性に及ぼす影響を解析した。

Clb5 欠損細胞では rDNA コピー数が激しく変化し rDNA 不安定化が起きていたが、Clb6 欠損細胞では rDNA 不安定化は確認されなかった (図2)。よって、S 期サイクリンの中でも Clb5 が rDNA 安定性維持に重要であることがわかった。さらに、Clb5 欠損細胞から複製阻害に必要な Fob1 タンパク質を欠損させると rDNA 不安定化は大きく抑制されたが、Clb5 Fob1 二重欠損細胞でも野生型よりも高頻度で rDNA 不安定化が起こっていた。よって Clb5 欠損細胞では、複製阻害がない状態でも

rDNA 不安定化が起こるが、DNA 複製阻害が起こるとより高頻度で rDNA 不安定化が誘導されることがわかった。

rDNA 不安定化の原因を探るため、S 期の細胞からゲノム DNA を抽出し、二次元アガロースゲル電気泳動を行うことによって DNA 複製中間体を解析した。その結果、Clb5 欠損細胞では複製起点が発火する頻度が野生型の半分程度にまで減少していた (図3)。DNA 複製が始まると片方の複製装置 (図1の右側に進行する装置) はすぐに Fob1 によって進行阻害を受ける。よって、Clb5 欠損細胞ではより少ない数の複製装置が停止しているだろうと予想したが、停止した複製装置の量は野生型と Clb5 欠損細胞では差は見られなかった。このことは、Clb5 欠損細胞では、複製装置が解消されずに複製装置が長時間停止したままの状態であることを示唆している (図3)。さらに Clb5 欠損細胞では、異常な組換え中間体の蓄積もみられた。

以上の結果から、Clb5 は DNA 複製開始を制御することによって rDNA 安定性を制御することが明らかとなった。Clb5 が欠損すると、発火する rDNA 複製起点の数が減少するため、一つの複製装置が移動する距離が長くなる。このとき rDNA 領域のように複製装置の停止が起こると、本来バックアップしてくれるはずの複製装置がなかなか到達してこない状況に陥る。さらに、このバックアップの複製装置も移動距離が長くなってしまふので、その途中で別の障害に遭遇して複製を完了できなくなり、異常な相同組換えが起こることによって rDNA コピー数変化が起こると考えている (図3)。Clb5 タンパク質が欠損すると S 期のなかでも後期の複製起点の発火頻度が減少することから、S 期後期の複製はゲノム不安定化を抑制するために重要であることが考えられるため、今後この可能性を検証していきたい。

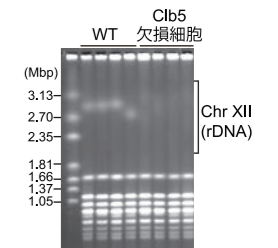


図2 Clb5欠損細胞で起こる rDNA 不安定性
パルスフィールドゲル電気泳動の結果、Clb5欠損細胞は Chr XIIがスミアになっていたことから、rDNA コピー数が激しく変化していることが明らかとなった。

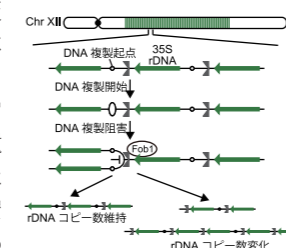


図1 rDNA 領域の DNA 複製とコピー数変化

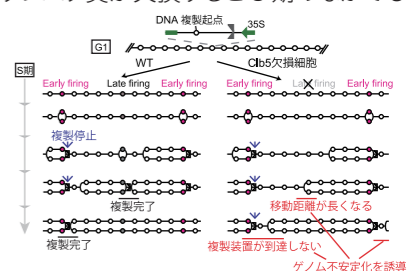


図3 Clb5 タンパク質による DNA 複製開始とゲノム安定性の制御

精子形成におけるDNAメチル化の役割を解明 ～NP95とDNMT1の 減数分裂期における新機能～

高田 幸(熊本大学)、古関 明彦(理研)

Takada Y, Yaman-Deveci R, Shirakawa T, Sharif J, Tomizawa S, Miura F, Ito T, Ono M, Nakajima K, Koseki Y, Shiotani F, Ishiguro K, Ohbo K, Koseki H. Maintenance DNA methylation in pre-meiotic germ cells regulates meiotic prophase by facilitating homologous chromosome pairing. *Development* 148(10):dev194605. (2021)

哺乳類の精巣では、精原細胞が分裂を繰り返し、自己再生と分化を繰り返しながら精子形成の根幹を担っている。精原細胞は、機能的な観点から、幹細胞としての能力を保持する未分化型精原細胞 (As ~ Aal 精原細胞)、そして前駆細胞としての分化型精原細胞 (A1 ~ A4, In および B 型精原細胞) に大別される。

我々は以前、未分化型精原細胞でヘミメチル化 DNA 特異的結合タンパク質である Np95 を欠損させると、分化型精原細胞への移行で分化停止を起こし、DNA メチル化が幹細胞から前駆細胞への分化を制御していることを明らかにした (Shirakawa et al. *Development* 2013)。また、分化型精原細胞において、NP95 は内在性レトロウイルス (ERVs) を抑制することが明らかになっている (Dong et al. *Nat Commun* 2019)。しかし、減数分裂期において、DNA メチル化が相同染色体のペアリングや対合に与えているのどうかは明らかになっていなかった。

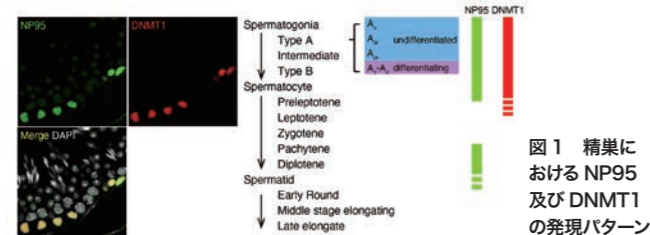


図1 精巣における NP95 及び DNMT1 の発現パターン

我々は、DNA 維持メチル化がマウスの減数分裂期に寄与するメカニズムを明らかにすることを目的とした。まず、DNA 維持メチル化にとって重要な 2 つの因子” NP95” と” DNMT1” がほぼ同時期に精原細胞内で共発現していることを明らかにした (図 1)。さらに、Np95 及び Dnmt1 を欠損させた精巣では、精母細胞が対合異常を起こし、精子形成不全となることが明らかとなった (図 2)。減数分裂期前期の初期の精母細胞ではペリセントリックヘテロクロマチン (PCH) クラスターが形成されるが、

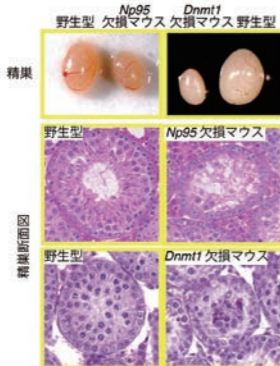


図2 Np95 及び Dnmt1 遺伝子欠損マウスでは、精子形成不全が起こる

これは染色体の空間的な動きを制御し、その後の相同染色体のペアリングを促進するために必要なプロセスである (Takada et al. *Development* 2011)。しかし、Np95 及び Dnmt1 を欠損させた精母細胞では PCH クラスターリングが起こっておらず、このため相同染色体のペアリングに失敗し対合異常を起こすことが示唆された。また PCH 上での抑制的なヒストン修飾 (H3K9me3 及び H4K20me3) も減少していることがわかった。これらの結果から、NP95 と DNMT1 は、減数分裂期前期の初期において、PCH 上のエピジェネティックな状態を適切に維持し、PCH クラスターリングに重要な役割を果たしていることが明らかになった。

今回の結果やこれまでの知見は、精子形成過程において DNA メチル化パターンが様々な品質管理機構によってチェックされていることを示唆している。分化型精原細胞での Np95 の欠損は減数分裂期前期において精子形成が停止する (Dong et al. *Nat Commun* 2019)。Dnmt3l 変異体は、IAP の脱メチル化と脱抑制を起こしやはり精子形成が停止する (Bourc'his and Bestor. *Nature* 2004)。今回の研究では、維持 DNA メチル化が H4K20me3 や H3K9me3 などの抑制的なヒストン修飾を維持し、減数分裂期前期の PCH クラスターリングを促進することも明らかになった。また、Np95 を欠損させると、未分化型から分化型精原細胞への移行が阻害される (Shirakawa et al. *Development* 2013)。一方、NP95 が抑制的なヒストンアルギニンメチル化を制御する PRMT5 や、PIWI タンパク質と連携し、レトロウイルスのサイレンシングを媒介していることも報告されている (Dong et al. *Nat Commun* 2019)。以上のことから、我々は、DNA メチル化マークは精子形成過程において複数の段階 (未分化な精原細胞や、減数分裂期の精母細胞など) で、複数の経路によってモニターされていると予想している (図 3)。

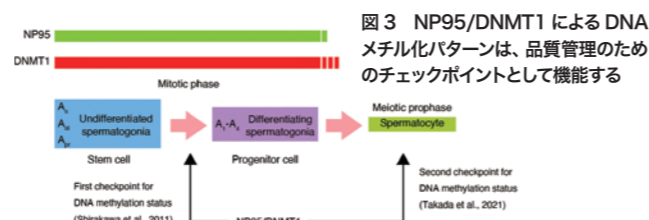


図3 NP95/DNMT1 による DNA メチル化パターンは、品質管理のためのチェックポイントとして機能する

老化細胞の除去は様々な加齢に伴う 機能低下や疾患を改善する

中西 真(東京大学医科学研究所 癌防御シグナル分野)

Johmura Y, Yamanaka T, Omori S, Wang T-W, Sugiura Y, Matsumoto M, Suzuki N, Kumamoto S, Yamaguchi K, Hatakeyama S, Takami T, Yamaguchi R, Shimizu E, Ikeda K, Okahashi N, Mikawa R, Suematsu M, Arita M, Sugimoto M, Nakayama KI, Furukawa Y, Imoto S, Nakanishi M. Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders. *Science*, 371, 265-270 (2021)

前回の Newsletter で個体内の老化細胞を可視化し、解析できるマウスモデルの作製について報告した。非ゲノム情報複製機構の破綻は、最終的に細胞死や細胞老化を誘導することで個体の寿命を決定する大きな要因の 1 つと考えている。従って老化細胞の特性を理解することは非ゲノム情報複製機構そのものの理解を深め、その生理学的意義を明確にする。今回我々は、老化細胞の生存に Glutaminolysis の律速酵素 GLS1 の発現誘導が必要であり、この誘導が細胞内酸性化による GLS1 mRNA の 3' UTR を介した安定化により制御されることを見出した。GLS1 は、グルタミンをグルタミン酸へと変換する酵素で、エネルギー代謝に重要な代謝産物である α -KG や抗酸化物質であるグルタチオンを産生するとともに、脱アミノ反応によりアンモニアを生じる。従って、酸性化による誘導された GLS1 はアンモニアを産生させて細胞内酸性化を中和するものと考えられた。一方我々の以前の知見から、細胞老化誘導は G2 期特異的な p53 の活性化により生じる細胞分裂期回避の結果生じることがわかっており、このことから老化細胞は正常細胞の 2 倍の遺伝子セットを持つ異常なクロマチン構造を持っていると予想される。その結果、大量のタンパク質合成が起こり、

不良ミスフォールドタンパク質がリソソーム内に蓄積し、H+ イオンの流出を引き起こすことで細胞内が酸性化すると考えられる。従って、老化細胞に GLS1 阻害剤を投与すると酸性化を中和するアンモニアが産生されないため細胞死が誘導される。正常細胞はこのような細胞内酸性化が起こっていないため GLS1 阻害剤を投与しても影響を受けない。実際、老齢マウスに GLS1 阻害剤を投与すると様々な臓器・組織において老化細胞の除去が確認でき、加齢性変化の特徴として知られている腎臓の糸球体硬化、肺の線維化、さらには肝臓の炎症細胞浸潤といった様々な症状が改善することが可能であることがわかった。また、老化に伴う筋量低下による運動能力低下や脂肪組織萎縮による代謝異常を生じることが知られているが、GLS1 阻害剤の投与により、これらの進行も抑制された。さらに、様々な加齢関連疾患モデルマウスへ GLS1 阻害剤を投与したところ、肥満性糖尿病、動脈硬化、および NASH の症状が緩和されることがわかった。以上のことから、細胞分裂を繰り返すことで生じる非ゲノム情報複製の破綻や、非ゲノム情報損傷により誘導された老化細胞を積極的に除去することは、加齢に伴う機能低下や老年病を改善する可能性が示唆された。

非ゲノム情報複製の破綻



新規のMEIOSIN 標的遺伝子: ZFP541 転写抑制複合体は減数第一分裂 前期において非ゲノム情報の解消に働く

高田(堀澤) 幸, 石黒 啓一郎(熊本大学・発生医学研究所)

Horisawa-Takada Y, Kodera C, Takemoto K, Sakashita A, Horisawa K, Maeda R, Shimada R, Usuki S, Fujimura S, Tani N, Matsuura K, Akiyama T, Suzuki A, Niwa H, Tachibana M, Ohba T, Katabuchi H, Namekawa S, Araki K, Ishiguro K.* Meiosis-specific ZFP541 repressor complex promotes developmental progression of meiotic prophase towards completion during mouse spermatogenesis. *Nature Communications* 12 (2021)

減数分裂の基本メカニズムは雌雄で概ね共通するが、精巣では減数分裂が完了すると引き続きプロタミンの取り込みや核が高度に凝縮されるなど精子形成に特徴的な発生プログラムが進行する。とりわけ精母細胞では減数第一分裂の終盤になると、大規模なヒストン修飾変化、ヒストンバリエーションの置換を伴ってそれまで恒常的に活性化されていた多くの遺伝子の発現が不活性化されることが知られている(図1)。しかしながら、精子形成過程に先がけて減数分裂仕

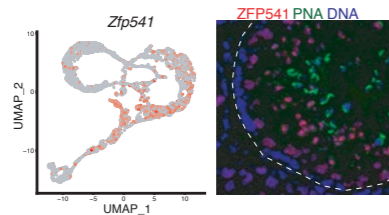


図1 ZFP541の精巣における発現パターン

様の遺伝子発現プログラムを終結させるメカニズムの詳細は不明とされ、世界的にも解明されていない課題であった。当研究グループでは、以前減数分裂の開始因子 MEIOSIN を発見した際に、それによって数百種類におよぶ減数分裂関連遺伝子が一斉に活性化されることを明らかにしていた(Ishiguro et al. Dev Cell 2020)。それらの中には機能未解明のまま手付かずの遺伝子が多く残されていることもわかってきた。今回石黒班の高田(堀澤)幸助教は、そのうちの一つの正体不明の遺伝子 ZFP541 についてより詳細な解析を行った。

免疫染色および single cell RNA-seq 解析から、ZFP541 は精巣内では減数第一分裂前期の中盤から円形精子細胞までのステージで核に出現することが明らかとなった(図1)。ゲノム編集によりマウスの *Zfp541* 遺伝子を欠損させると、オスの精母細胞はいったん減数分裂を進行するものの減数第一分裂前期の終盤

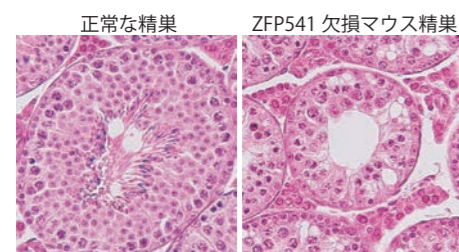


図2 ZFP541欠損マウスは雄性不妊を示す

で死滅して不妊となることが判明した(図2)。なお卵巣においても ZFP541 の発現は見られるが、*Zfp541* 欠損マウスのメス妊性に影響は見られなかった。精巣クロマチン画分からの ZFP541 タンパク質の免疫沈降と質量分析法を駆使した解析の結果、ZFP541 が HDAC1 および KCTD19 と複合体を形成することが明らかとなった。KCTD19 は POZ/BTB ドメインをもつタンパク質で、ZFP541 と同様に精巣に特異的な発現パターンを示す。また *Kctd19* 遺伝子を欠損させると、*Zfp541* 欠損マウスと同様に減数第一分裂を完了できずに不妊となることが判明した。さらに ChIP-seq 解析および *Zfp541* 欠損マウス精母細胞の RNA-seq 解析を駆使して、減数第一分裂における ZFP541 の役割を検討した。その結果 ZFP541 が多くの遺伝子の転写開始点近傍に結合することが判明した。興味深いことに、ZFP541 の標的の多くがクロマチン結合因子やヒストン修飾など転写制御に関連するユビキタなタンパク質をコードする遺伝子であることや、これらが減数第一分裂前期の中盤を境に発現が抑制されることを示唆する結果が得られた。これらの結果から、ZFP541 は転写抑制複合体としてクロマチン・エピジェネティクスの制御に関連する遺伝子群の発現を抑制することにより、減数第一分裂前期のプログラムを終結させるように働いていると結論された(図3)。体細胞系譜では DNA メチル化、ヒストン修飾、ヒストンバリエーション置換、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な非ゲノム情報複製が連続と続いている。これとは対照的に、次世代への遺伝情報の伝達に先駆けて雄の減数分裂では非ゲノム情報が解消される仕組みの一端が本研究で明らかとなった。

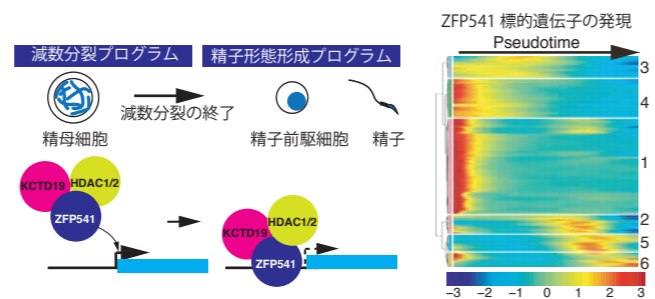


図3 ZFP541 転写抑制複合体は減数第一分裂前期の完了に働く

『生まれつきの女王蜂はいない』 執筆回顧録

鵜木 元香

(九州大学 生体防御医学研究所)

時は少し遡るが、2016年に『生まれつきの女王蜂はいない』という一般向けのジェネティクス・エピジェネティクス入門書を、講談社から上梓させて頂いた。本書執筆の話は、なんと化粧品会社アルピオンの小林章一社長から頂いた。なぜ?と思われる方も多いと思う。実は社長の知人が、私の所属研究室主催者の佐々木裕之教授の従姉妹の旦那様という、なんとも数奇な御縁で頂いた話である。本書執筆に先立ち、私はフランスの法律に詳しい磯部哲教授(慶應大学・法科大学院)に、フランスとのヒトゲノムを用いた共同研究に関して SNS で突然相談するという非常識な事をしていった。磯部教授はそんな私に終始丁寧に御対応下さり、その御縁で「法学部で講義をする」という得難い経験をさせて頂いた。その講義で、法学部学生からの異なる視点からの質問に驚かされ、異分野の方との交流の楽しさ、大切さを知った。もっと分かりやすい講義をしてみたいと思っていた矢先にこの話を頂き、小林社長からの「店頭販売員さんにも分かるように書いて欲しい」との要望にチャレンジ精神が掻き立てられた。私の恩師である中村祐輔教授は、様々な疾患の治療法開発に尽力されて来られたが、一般の方への知の還元にも努めておられ、難しい内容を平易な言葉で熱く語られるお姿に、当時大学院生だった私は感銘を受け、その体験も

本書執筆の原動力となっている。なお本書タイトルはインパクト大であるが、このタイトルは、エピジェネティクスが関与する多々ある例の中で、「ミツバチが幼虫時にローヤルゼリーを食べるか否かで女王蜂になるか働き蜂になるか決まるのは、ゼリーにエピジェネティック情報を伝える成分が含まれているからなのです」との私の説明を、講談社の担当者が分かりやすいと気に入って下さり、即決したものである。エピジェネティクスのエの字も入っていないタイトルは失敗だったかなと思った事もあったが、今ではなかなかどうして気に入っている。本書の後半には、ハーモニカ奏者の山下伶さん、美容ジャーナリストの齋藤薫さん、新潟大学の下地恒毅名誉教授、そして小林社長との対談が収録されている。ジェ

ネティクスとエピジェネティクスについての対談だったが、遺伝子検査などジェネティクスに関する質問が多く、この対談を契機に民間の遺伝子検査を受けてみたのも良い思い出である。結果はというと、今でも覚えているのが「お酒に強い」との診断だが、「検査しなくても分かるよ」と友人には笑われた。そして本書の素晴らしい表紙は、イラストレーターの雨月衣さんに描いて頂いた。当初2つの案を頂き、佐々木教授は案2を甚く気に入られたが、秘書さんに「昼ドラみたいでドキドキする」と言われたので、案1にした(案2は扉絵にして頂いた)。最後に、「科学者の一般書執筆支援」というユニークな形で科学の普及に貢献されておられる小林社長に、心より御礼申し上げたい。



案1: 採用表紙



案2: 本邦初公開! 幻の表紙

1

バーチャル研究所公開をリモート配信しました

2021.03.06

例年は年に1度のペースで研究所の一般公開をしています。昨今のコロナの影響でしばらく実施できない状況にあります。当初は2020年9月の日本遺伝学会熊本大会のスピノフで公開市民講座が企画されていたのですが中止となってしまいました。このときに大会運営委員をしていた縁もあって、後日別途、熊大キャンパスで実施された日本遺伝学会(小林武彦会長)後援・公開市民講座の一環で、バーチャル研究所一般公開を実施する機会が得られました。当日は30人限定のオンサイト参加者とZoomのハイブリッド形式で講演が行われた後、前撮りしておいた動画を使って研究所の生物学研究の最新機器などの紹介をリモート配信しました。連日のコロナ関連の報道で、PCRや変異のような言葉は一般の方々の耳にも広く浸透している状況もあってか、関心は高かったです。(熊大 発生研・石黒)



発生研広報世話人 教授 石黒啓一郎

2

研究成果の紹介を YouTube 配信

2021.06.01

熊大・石黒班では論文が公表されるタイミングと合わせて研究内容を一般向けにYouTubeで動画配信する取り組みをしています。特に高度な編集もなくスマホで動画撮影しただけのかなり粗雑なものが、一般社会に還元する目的で日本語版と英語版の3-4分程度の解説動画の配信を行っています。今回は当グループで公表した高田助教の論文(Nat. Commun 2021)について、なるべく専門用語を使わず平易な解説で研究成果の紹介をYouTube配信しました。

専門用語を使わず一般向けに研究を語ることは意外と難しいのです。研究者的にコト伝えたいと思うことを入れるほど、かえってわかりにくくなるのです。しかも意識しすぎてごちなく棒読みです。あれこれセリフのダメ出しをしていたら、ふと気づくとたった4分程度の紹介に何時間もかかってしまいました。(熊大 発生研・石黒)



熊本大学・発生医学研究所 高田幸助教研究紹介 Takada et al. Nature Communications 2021

ガラパゴス化した 学術領域研究の醍醐味



岩間 厚志

(東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター)

どうやら「非ゲノム情報複製機構」は新学術領域研究としては最後の年に採択されたようで、現在は学術変革領域に組織替えされているようです。幸い領域代表の中西先生の運営方針のおかげで、楽しく参加させていただいています。昨年度の学術変革領域の採択課題を見ると本領域と同じ規模のものは数が減り、生命科学系にはとても狭き門のようです。タイトルだけでは何を狙っているのか分からない領域も多く、どのように運営されているのか興味があるところです。ただ、従来の規模のものは徐々に減らされつつある流れは明らかで、これまで築き上げられてきた各分野のコミュニティが崩壊していく不安を感じています。思うに、公募研究を募り、大勢で集まって研究を進めるようなグループ研究はあまり海外にはないようで、ある意味日本独自に進化してきたシステムなのかもしれません。ガラパゴス化の一つの例と言っても良いかもしれません。しかし、これはいい意味でのガラパゴス化とは言えないでしょうか? 特定領域研究から新学術領域研究と続いてきた学術領域研究は、多くの生命科学領域のコミュニティの形成・維持、若手の育成に大いに貢献してきたことに間違いはありません。私自身、幹細胞や免疫、転写、生殖の特定領域研究の公募班員として班会議に参加し、科学的見識を深めるとともに、

多様な研究者と知り合うことができました。このような経験は明らかに私自身の成長の糧になったと言えます。領域代表の中西先生とも公募班員として参加していた「遺伝情報デコード」(五十嵐先生が領域代表)で一緒にいたのが最初だったと思います。その当時は領域も多く、まだ若手の私は関連しそうなものにいくつも申請書を出したものでした。2つまでは掛け持ちができたこと記憶しています。いろいろチャレンジして、多くの異分野の方々と議論することができました。旅館に泊まって温泉に入って楽しかった思い出がたくさんです。ただ、中には期待した成果が得られずに班会議が苦痛であったこ

ともありましたが。。。

北村先生が領域代表を務められた「細胞運命制御」では河本先生の分担として谷内先生とともに参加し、ここでも計画代表の中西先生と一緒にしました。その後、私自身が領域代表として「幹細胞老化と疾患」を立ち上げる幸運に恵まれ、幹細胞と老化、疾患研究の方々と新しい研究を進めることができました。今は本研究班にお世話になっている次第です。

多分日本のサイエンスの規模はこのような学術領域研究を行うにはちょうど良いサイズなのかもしれません。あるいは社会の可塑性にやや問題のある日本においてネットワーキングをブッシュするいい仕掛けとも言えるかもしれません。Fundingの大枠を決める立場にある方々がこのことに気付いて、下手にこの仕組みをこねくり回さないことが重要です。班員のみなさんと旅館などで班会議を楽しめる日が近いことを期待しながら、プロジェクトをしっかりと進めていきたいと思っています。



北村班 HP の屏絵 河本先生の傑作。「多方向かつ段階的に進行する細胞分化における運命決定」という領域の命題を表している(河本先生のご好意に感謝)

Awards / Human Resources 受賞・人事

受賞

2021.03.31

岸雄介講師（東大・薬）がエビジェネティクス研究会奨励賞を受賞されました。

受賞

2021.04.01

岸雄介（東大・薬）講師が令和3年度科学技術分野 文部科学大臣表彰 若手科学者賞を受賞されました。

人事

2021.04.01

横浜市立大学・生命医科学研究科の有田恭平准教授が教授に昇進されました。

受賞

2021.06

佐藤成さん（北村班・特任研究員）が Young EHA Best Abstract Awards（欧州血液学会）と JSH Achievement Award for The EHA2021 Virtual Congress（日本血液学会）を受賞されました。

受賞

2021.06

浅田修平さん（北村班・研究員）が Young EHA Abstract Award（欧州血液学会）を受賞されました。

Schedule 今後の活動予定

第6回非ゲノム情報複製 国際webinar

日時：2021年7月20日（世話人 理研・谷内）

演者：Dr. Ellen Rothenberg (Caltech)

第93回日本遺伝学会大会「非ゲノム情報複製」共催ワークショップ （オンライン）

日時：2021年9月8日（世話人 熊大・石黒）

第44回日本分子生物学会年会「非ゲノム情報複製」共催シンポジウム

日時：2021年12月1日（世話人 熊大・石黒）

場所：パシフィコ横浜

細胞生物学会 共催シンポジウム

日時：2022年6月

場所：東京・タワーホール船堀（世話人 熊大・石黒）

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4号 2021年7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>