

【領域番号】 3003

【領域略称名】 遺伝情報場

【領域代表者（所属）】 平岡 泰（大阪大学・生命機能研究科・教授）

応募時の学術的背景

これまで我が国では「細胞核」「染色体」「転写」などをキーワードとして、いくつかの特定領域研究が行われ、世界のサイエンスに大きく貢献してきた。本領域は、先人達の大きな成果を踏まえつつ、DNAの物性や形状の意義や、核内空間の意義など、これまでほとんど解明が進んでいない部分に注目し、遺伝情報支える時空間的な「場」（遺伝情報場）の概念の創出を目指すものである。物理化学や数理生物学の分野を広く取り込み、遺伝情報の継承・発現・収納に関する生体分子動態の定量的解析、分子形状や構造の解析、さらにはその結果に基づいた細胞機能のシミュレーションを行うことによって、「遺伝情報場」の実体を研究するという点で、これまでの研究とは異なるユニークな研究領域となっている。

外国に目を向ければ、遺伝情報の継承・発現・収納に関する生体分子の同定・解析は世界各国で進行している。欧米ではコールドスプリングハーバーミーティング、ゴードン会議、キーストンシンポジウム、EMBO Workshopなど主要な国際学会で常に取り上げられる重要なテーマとなっている。

本領域の主軸を支えるテクノロジー開発も進展してきた。1分子イメージング研究は日本を中心として誕生し、世界的な潮流となって発展している。徳永は1999年に特定領域研究「生命現象の1分子イメージング」を領域代表として発足させ、当該分野の発展を牽引してきた。細胞表面の1分子イメージングを可能にし、さらに従来は不可能であった細胞内部についても新照明法の開発により鮮明な1分子画像を得ることを可能にした。核内での1分子イメージングは遺伝情報分野に革命をもたらすと期待される。Systems Biologyは我が国で提唱され世界に発信された新たな潮流である。木村は細胞生物学的解析と理論に立脚したシミュレーション解析を補完的に行っている我が国では希少な研究者である。プロテオミクスや結晶構造解析など蛋白質解析手法も大きく発達してきた。胡桃坂はヒストンの精製やヌクレオソームの結晶化法を確立している世界でも数少ない研究者である。これまで核内反応において重要なタンパク質の結晶構造解析を多く成功させている。小布施は、プロテオミクスの手法を用いて動原体複合体の機能構造を明らかにし、さらにこの技術を病因・病態の解明に応用するなど広範な研究領域に貢献している。さらに、高い分化能を持った細胞の作製法や、細胞分化・脱分化の調節法の開発が国内外で進み、細胞機能の調節が可能となった。末盛は高い分化能を持つ胚性幹細胞(ES)細胞の増殖と分化の分子機構の解析において優れた成果をあげており、高効率の分化誘導技術を持つ。本領域は、これら最先端の解析技術を持つ多様な研究者が結集することにより新しい概念の創出を狙うものである。しかし、上述したように本領域関連分野についての世界の関心は高く研究の進展も速い。日本が世界のトップとなるためには、本領域の急速な立ち上げが必須である。

着想に至る経緯

領域代表の平岡は、生細胞内の分子の挙動を可視化できる蛍光顕微鏡システムを開発した。それを用いて染色体核内配置を解析し、増殖から生殖へ移行する過程で染色体核内配置が劇的に変化することを発見し、その変化が減数分裂の進行に重要な働きをすることを示した。この発見は、染色体核内配置という空間特性が、遺伝暗号以外の情報を含み、全く同じ塩基配列のDNAを持つ細胞が生命現象に応じてその機能を変えられることを示している。ゲノムの塩基配列が解読された今こそ、細胞核という空間に隠された情報の解読に向かうことができる。このような遺伝情報「場」を解読することはゲノムに隠された新たな情報制御システムの発見に繋がるという発想を得た。このような遺伝情報制御システムについては、DNA蛋白質複合体の他に類を見ない物理化学的な複雑さのために、その実相を掴むことは困難であった。本領域は、細胞イメージングや、クロマチン工学、1分子イメージング、結晶構造学、プロテオミクス、コンピュータシミュレーション、細胞分化制御など、異なる最先端テクノロジーを持つ専門家が集まって、新たな視点や技術の統合により、「場」に隠さ

れた情報の実体とそれを制御する分子的・構造的基盤の解明を目指す。多様な研究者が円陣を組むことによって、国際的にも類を見ない学際的かつユニークな研究を展開し、日本が世界のリーダーとなることを目指す。

領域の目的と概要

本領域は、遺伝情報を継承・発現・収納する時空間場を理解することを目標として、領域全体を推進する。計画研究班（7課題）は、それぞれの手法を活かし、細胞核内に局所的に形成される化学的「場」や力学的「場」の理解を目指す（右概念図参照）。核内空間配置を明らかにすると共に、そのような領域に形成される DNA 蛋白質複合体を、GFP 融合ライブラリーによる生細胞イメージングやプロテオミクスなどの手法を用いて同定し、遺伝情報収納・発現の分子基盤を明らかにする。そして、遺伝子破壊などによる機能阻害と細胞イメージングを組み合わせ、クロマチン構造や空間配置に影響を与える分子・環境因子・DNA 物性を同定する。この領域に形成される機能的クロマチン領域を 1 分子イメージングなどの最先端のイメージング技術で可視化し、また DNA 蛋白質複合体の結晶構造を解析し、遺伝情報収納・発現の構造基盤を明らかにする。さらに、細胞増殖や生殖、分化過程におけるクロマチン構造とその変化を同様の方法で解析し、遺伝情報継承の分子・構造基盤を明らかにする。これらの多様な解析から得られた物理化学パラメータから、生命機能に影響を及ぼすパラメータを抽出し、コンピュータシミュレーションによって解析し、時空間場のモデルを構築する。これらの解析の結果を総合し、遺伝情報を支える時空間場の分子的・構造的基盤を理解することを目指す。

計画研究班は多岐に渡る手法を使って研究を遂行するが、統一的な場を理解するためには、より広い手法や視点、生命対象を研究することが必要である。そのために、計画研究班が担当しない研究手法、生物対象、生命現象、新しい解析法の開発などについては、計画研究を補完する研究課題を公募研究によって補填し、領域全体の推進を図る。

このような領域を組織し、異分野の共同研究を推進することによって、新しい学問分野を育成・強化する。また、領域を組織することによって、装置や技術・生物資源を共有し、研究の遂行に相乗的な効果をもたらす。技術講習会やワークショップを通して、若手研究者を育成する。得られた成果を国内外の研究者および広く国民に発信する。

具体的な研究内容

継承場の研究：生殖細胞形成過程または細胞増殖で働く、遺伝情報を正しく継承するために必要な分子基盤を、ゲノムワイドに作製された GFP 融合ライブラリーによる局在解析と DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析を用いて明らかにする。同定された分子に関して遺伝学的手法を用いて、継承場形成に対する役割を検討する。構造生物学的手法を用いた解析により、遺伝情報継承に働く DNA 蛋白質複合体の構造とその動作原理を解析する。

発現場の研究：プロテオミクスの手法を用いて、遺伝情報発現に関与する蛋白質群を網羅的に同定し、遺伝情報発現場の分子基盤を明らかにする。1 分子イメージング技術を用いて、遺伝情報発現場を直接に「その場」計測して、遺伝子発現に働く蛋白質群と DNA のダイナミックな相互作用を解析する。発生・分化でのクロマチンの局所構造の変化や空間配置を解析し、多様な細胞系列を生み出す仕組みを明らかにする。

収納場の研究：DNA を効率良くかつ機能的に細胞核に収納する仕組みや構造基盤について研究を行う。具体的には、細胞核の大きさを規定する要素（生体因子の量、空間の大きさ、配置など）を、コンピュータ生物学の手法を用いて解析し、遺伝情報の収納と発現の連関を検討する。DNA の形状や高次構造・機械的特性といった物理化学的特性を測定し、遺伝情報の収納に寄与する物理パラメータを解析する。物性の異なる DNA の核内配置や構造と、増殖や分化における変化について解析し、遺伝子収納を制御する場について検討する。

これらの3つの「場」の研究を推進していくことによって、ゲノムDNAの核内収納と発現との連関、

時空間場による遺伝情報制御 パラダイムの創出

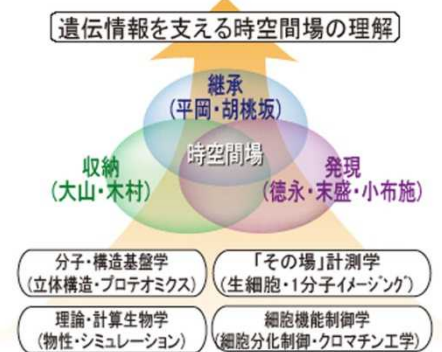


図 1 計画研究における連携の概念図

遺伝情報発現と継承の連関、遺伝情報収納と継承の連関が、それぞれ明確になることを期待している。基盤となる分子構造は、それぞれ関連が強いものと信じるものである。これらの関連を理解することにより、遺伝情報を制御する統括的な場の分子実体を理解することを目指す。