

【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）

本領域の設定目的

本新学術領域は、遺伝情報の継承・発現・収納という古くからある基本的な生物学の命題を研究対象としている。しかし、その基盤である時空間場として「遺伝情報場」という概念を導入し、それを解くために従来の生物学的手法だけでなく、物理化学や数理生物学を含む多角的な手法を用いてアプローチする。異分野の研究者が共通のゴールを目指して相乗的な効果を生み出すことができる態勢を整えるために領域を組織した。さまざまな専門性をもつ研究者の新たな視点や技術の統合により、「場」に隠された遺伝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した。この目標に対し、学術的目標に対する達成度、領域を組織した意義、社会的目標に対する達成度について、以下に記載する。

学術的達成度：「遺伝情報場」がどこまでわかったか

本領域では、遺伝情報の継承・発現・収納に関する化学的または力学的「場」の実体を分子レベルで理解することを目指してきた。この目標に向かい、生細胞イメージングや1分子イメージング、蛋白質複合体のプロテオミクス解析、結晶構造解析、遺伝子改変による機能阻害実験、コンピュータシミュレーションなど、様々な手法で遺伝情報場の分子・構造基盤の解明に取り組んできた。その結果、細胞核内に形成される様々な「遺伝情報場」を見いだした。これらの成果は、「遺伝情報場」という概念を提唱することによって、初めて明確に意識され実現したものであり、予想以上に高い達成度が得られた。

継承場： 分裂酵母の減数分裂期には、相同染色体が対合するためには、第一段階としてテロメア同士が集合するが、テロメア集合に必要な蛋白質因子群を発見した（近重、平岡）。相同染色体同士が接着するペアリングには、2本の相同染色体の両者から非コードRNAが読み出され、その染色体領域に付いていることが必要であることを明らかにした（平岡）。このことから、非コードRNAが、相同染色体のペアリングを促進する「場」を提供することがわかる。この発見をきっかけに、類似の事例が発見されてくれば、普遍的な「場」と認められるだろう。

最近の研究により、非コードRNAはゲノムの4割を占める広汎な領域から転写されていることが分かっている。X染色体の不活性化に、X染色体から転写される非コードRNAが重要な働きをすることが分かっているが、非コードRNAの生物学的な役割はほとんど分かっていない。分裂酵母の減数分裂でおこる相同染色体の対合に、特定の染色体領域から転写され、その遺伝子座に蓄積される非コードRNAが必須であることを見いだした。この研究成果は、世界で初めて相同染色体の認識に減数分裂期特異的非コードRNAが強く関与することを示した画期的なものである。

ヒストンバリエントと、その化学修飾は、遺伝情報の発現と継承の「場」として働く。生殖細胞で特異的に発現しているヒストンH3バリエント(H3T)からなるヌクレオソームを試験管内再構成し、その化学的な特性と結晶構造を決定することに成功した（胡桃坂）。また、体細胞や生殖細胞の細胞分裂で染色体分離の要となる、セントロメアを構成するヒストンH3バリエント(CENP-A)からなるヌクレオソームの構造を決定することに成功した（胡桃坂）。様々なヒストンバリエントと様々なヒストン修飾が織り合わさり、多様なヌクレオソームが形成される。この多様なヌクレオソームが、細胞特有の機能を果たすための「場」を提供するのである。

発現場： ヒストンの化学修飾の動態を生きた細胞で可視化することに成功した（木村宏）。その技術を用いて発生中のマウス胚を観察し、観察した胚が正常なマウスとして誕生することを証明した（山縣、木村宏）。この技術を利用すると、発生や分化によって起こるヒストンのエピジェネティック制御を時空間的に理解することが可能になり、すなわち正常と異常発生を差別化する生物学的に

重要な分岐点を理解することができる。潜在的には、受精卵から個体に至る全ての細胞系譜でエピジェネティックな「場」の変動を追跡できる可能性を秘めている。ES細胞を効率良く心筋細胞に分化誘導する実験系を確立し、それをを用いて発現「場」に関連するクロマチンリモデリング因子を同定した(末盛)。

生きた細胞中の転写「場」の1分子イメージングを行い、RNAポリメラーゼがRNA鎖を伸長させる様子を画像化することに成功した(徳永、木村宏)。

一般に、DNAの核内配置は遺伝情報の発現と継承に重要な「場」を提供し、核の内側は発現オンに、核膜側は発現オフとなる。転写不活性なX染色体は核膜近くに見られるが、不活性X染色体の形成には、核蛋白質と非コードRNAが時空間的に協調することが重要であることを明らかにした(小布施)。

収納場： 実測データとコンピュータシミュレーションを用いて核のサイズと機能を決定する因子を検討した結果、細胞のサイズが核のサイズと相関すること、核のサイズは発生と細胞分化に重要な影響を及ぼすことを明らかにした(木村暁)。核のサイズや位置決めには、細胞質の流れを生み出す微小管が関与することを検討中である。また、染色体をコンパクトに収納している要因を検討した結果、DNAそのものの物理的な性質が関与することを明らかにした(大山)。

波及効果・発展性

ゲノムの安定な継承は種の存続に重要であり、この過程における失敗は、不妊や胎児奇形などの重大な障害を引き起こす。この領域から得られたいくつかの知見によって、ゲノムの安定な継承を保証する仕組みの理解が大きく進んだ。非コードRNAが相同染色体の相互認識に関わるという発見は、不妊の仕組みの解明につながる。非コードRNAの機能については、まだ不明なことが多く、本領域の発見がきっかけとなり、学術的にもブレークスルーをもたらすことが期待できる。相同染色体の対合は、有性生殖を行う真核生物にとってゲノムを子孫に継承するために普遍的で重要なプロセスであり、そのメカニズムの解明は生物学的に重要な課題である。また、その失敗は卵子や精子の異常による不妊やダウン症に代表されるトリソミー症候群につながるために、医学的にも重要である。また、様々なヒストンバリエント(CENP-AやH3Tなど)を含むヌクレオソームの結晶構造解析は、ガン、不妊、ファンコニ貧血等の原因の理解につながり、その医学的波及効果は大きい。

領域運営における達成度：領域を組織した意義

領域を組織・運営するにあたって、異分野融合による相乗的効果を重視した。班会議を各年度1回開催し、計画研究と公募研究の研究代表者全員が口頭発表を行い、研究内容や手法に関して情報交換を行った。総括班員は、計画研究・公募研究の内容を統括して把握し、総括班会議で議論を行った上で、研究の方向性について評価と助言を各班員に対して行った。特に、新規な共同研究や技術革新の芽を育てることを重視し、班員間の研究サンプルの提供や技術提供、情報提供をアレンジした。また、関連分野で傑出した実績と経験をもつ研究者による特別講演(第1回班会議で吉川研一先生、第4回班会議で菅原正先生)をして頂くことにより、研究領域全体の目標や視野の強化を図った。

本領域は様々な手法を専門とする研究者が、様々な生命現象を対象としながら「遺伝情報場」という共通のコンセプトの理解に取り組んだ点が特色である。全体での領域会議に加えて、特に融合を重視すべきテーマについては個別に勉強会を行い、領域内での共同研究の推進に努めた。もともと異分野であった研究者がゴールを共有し、相乗効果を発揮できるように、領域内異分野融合勉強会を3回開催した。第1回目は、2009年10月20日に「計測技術」を専門とする班員と、それを活かした研究が期待される「生物系」の班員が話題提供をし、共同研究の可能性などについて議論を行った。第2回目は、2011年9月8日に第1回と同様「計測技術」をテーマに、後期の公募班員を中心に議論を行った。第3回目は2011年11月29日に「発生」を対象に研究を行っている班員が話題提供を行い、高次生命現象や疾患の理解といった視点から議論を行った。

このような異分野の専門家による積極的な連携・融合の結果、領域内共同研究として40報の論文が発表されている。未発表のものを含めると、主なものだけで実に116件の共同研究が活発に行われており、今後、成果となって現れることが期待できる。なかでも、公募研究から計画研究分

担者に登用した山縣（発生生物学）が公募研究の木村宏（分子動態イメージング）とともに実現した受精卵から発生過程でエピジェネティックな変動を追跡する技術は、将来性のある成功例である。胡桃坂（結晶構造解析）と河野（動力学シミュレーション）の連携によるヌクレオソーム構造の研究や、徳永（1分子イメージング）と木村宏（転写）の連携による転写の1分子イメージングも顕著な成功例である。平岡（染色体構造）と小穴（機械工学）の連携により、従来とは異なる視点（機械的にほぐして観察）で染色体の構造（折りたたみ具合）が理解されつつある。論文に纏めるには長期的な継続努力が必要であるが、本領域研究によって播かれた種がやがて実を結び、当該研究分野の発展につながるだろう。

また、この領域に参加した計画研究・公募研究の若手研究者が、期間中にキャリアアップを果した例が8件あり、若手育成の目標は十分に達成されたと考える（本資料5参照）。

社会的達成度：新学術領域「遺伝情報場」は社会に何を与えたか

社会貢献

- 1) 福島東電第一原発事故に対する対応のため、公募研究代表の田代聡は広島大学緊急被ばく医療派遣チームの小児科医として福島にはいり、地震直後の2011年3月26日から30日にかけて、小児甲状腺被ばく調査を実施した。また、放射線の人体影響、放射線障害についての生物学的な知見やゲノム損傷修復と細胞核構造の関連についての基礎研究の進展などを紹介する市民公開講座などを行った。
- 2) 田代聡らが本研究領域の成果として開発した染色体異常の新しい解析法は、放射線被ばく線量の生物学的な推定法として評価され、IAEAと共同で世界の関係施設に広めることになっている。
- 3) 計画研究分担者の山縣一夫と公募研究代表者の木村宏は協同して、一般の顕微鏡に取り付けるだけで蛍光観察できるアダプターを開発した。これにより、学校や発展途上国などで安価な顕微鏡で蛍光観察が可能となる（産経新聞・神戸新聞・日経産業新聞などに掲載）。

成果発信・研究交流：研究会、国際会議の開催

領域内の研究者が領域内外の研究者と交流するのを促進すると共に、研究成果を発信することを目的に、研究会・国際会議の開催を行った。2011年1月24-26日には、国際シンポジウム

「International Symposium on Physicochemical Field for Genetic Activities」を淡路夢舞台国際会議場で開催した。11人の海外からの講演者を招待し、約150名の参加者を集めて、活発な討論が行われた。この会議に関するMeeting Reportは、国際誌「Nucleus」2011年7/8月号に掲載された。

国内研究会では、各年度1度ずつ開催される「核ダイナミクス研究会」「染色体ワークショップ」を共催し、関連分野の発展に努めた。また、同じく各年度1度ずつ開催される「定量生物学の会」を支援し、若手研究者による関連分野の研究をサポートした。

若手研究者の育成：技術講習会や研究会の開催

若手研究者育成の観点からは、本領域に参加している研究者の多様性を生かして、若手研究者を対象とした技術講習会を開催してきた。大学院生を主に対象とする蛍光顕微鏡技術の講習会「細胞生物学ワークショップ」を毎年2回（計9回x6日間/回）、平岡、原口、木村宏らが講師を務め、大学院生やポスドクなどの若手研究者に対して教育を行った。第8回および第9回核ダイナミクス研究会において、本領域総括班員が講師を務める技術講演ワークショップを開催した。木村暁は、毎年、「定量生物学の会」チュートリアルを開催し、定量解析や定量的モデリングなどについて技術講習を行った。本チュートリアルの講演資料は同会のホームページから誰でも閲覧が可能であり、関連分野の研究者から高い評価を得ている。この他、欧州バイオインフォマティクス研究所（EBI）から講師を招き公共データベースに関する講義と実習を行う講習会を共催した（2011年9月12-13日）。

広報・啓蒙活動：公開シンポジウム開催、ホームページ公開、ニュースレター発行、特許公開

領域内外の研究者へ、本領域の活動や、関連する分野の最新情報を提供することを目的に、領域ホームページを公開した（http://www.genofield.osaka-u.ac.jp/pfga_index.html）。ホームページでは、計画研究、公募研究の紹介や、領域の成果の紹介、各種イベントの紹介などを行っている。また、年1度、ニュースレターを発行して関連分野の研究者に配布し、領域の活動・成果の発信に努

めた。

一般の国民を対象に、領域の成果を公開するシンポジウム「遺伝情報場：構築を担う分子のダイナミクスと制御」を2013年1月11日に東京ステーションコンファレンスで開催した。2013年8月25日に、高校生や市民を対象に公開シンポジウム「DNAを操る生物の仕組み」を千里ライフサイエンスセンターで開催する予定である。高校での出張講義や、一般向けの講演会での講演を通して、本領域の研究成果を分かり易く解説した。領域での研究成果を、新聞などを通じて積極的に発信するように班員に周知し、国民への啓蒙に努めた。また、特許を取得することによって、得られた技術を広く国民に公開した。以上のようなことから、社会的活動の成果については、予想どおりの達成度が得られた。