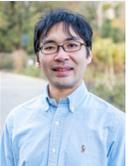


【学術変革領域研究（B）】

エピゲノム継承への分子・細胞スケールブリッジアプローチ（エピゲノブリッジ）

| | | | |
|--|--------|--|--------------------|
|  | 研究代表者 | 京都大学・理学研究科・准教授 寺川 剛（てらかわ つよし） | 研究者番号：20809652 |
| | 研究課題情報 | 課題番号：24B307 キーワード：染色体・DNA複製再構成、次世代シーケンシング、分子シミュレーション、光ピンセット | 研究期間：2024年度～2026年度 |

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●オーバービュー

DNA構造の解明以来、約70年に渡る研究で、ゲノムDNAの複製や分配といった“DNA配列が遺伝する仕組み”が解明された。また、ゲノムプロジェクトによりヒトゲノムの“DNA配列すべての解読”も完了した。さらには、近年、ゲノム編集ツールキットが確立されたことにより、“DNA配列の操作”も自由に可能となるに至った。しかし、DNA配列だけが遺伝する情報ではない。真核生物のゲノムDNAは、ヒストンタンパク質に巻きついて、ヌクレオソームを数珠つなぎに形成しており、それらは異なる化学修飾を保持している。化学修飾の種類とDNAに沿った位置（エピゲノム）が、ゲノムDNAの3次元構造を決定し、その3次元構造が遺伝子発現を制御する。細胞機能の維持には、細胞分裂時にエピゲノム情報が適切に継承されることが不可欠である。

●ヒストリサイクリングと鎖バイアス

これまでの研究で、エピゲノム（ヒストンタンパク質の化学修飾）はDNA複製タンパク質複合体とヌクレオソームが衝突した際に解離したヒストンタンパク質が、複製されたDNAにリサイクルされる、ヒストリサイクリング（図1）によって継承されることが明らかになった。また、幹細胞の対称分裂では、複製された2本のDNAに均等に、非対称分裂（分化）では、不均等にリサイクルされる（鎖バイアス）ことも明らかになり、その分子機構解明はエピゲノムとその継承の根源的な理解につながる重要な課題である。

●目的

これまでの当該分野の研究では、分子スケールと細胞スケールの研究が大きく乖離していた。そこで、本研究の目的は、学術を大きく変革し、「①リサイクリング反応の分子機構の解明、②分子機構に基づく人工染色体の再構成、③細胞と人工染色体におけるリサイクリング効率と鎖バイアスの計測・比較」を繰り返す分子・細胞スケールブリッジアプローチで、細胞と同じように振る舞う人工染色体を再構成することで、細胞内現象を説明できる、スケールを超えた統合的なヒストリサイクリングの基本原則を解明することである（図2）。

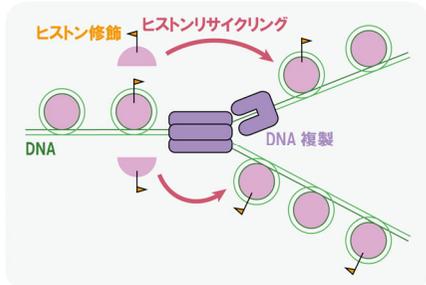


図1 ヒストリサイクリング

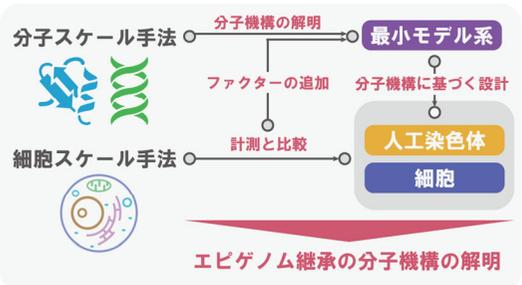


図2 分子・細胞スケールブリッジアプローチ

●領域を構成する計画班の研究内容

A01班：ナノポア解析と分子シミュレーションで探るヒストリサイクリングの鎖バイアス機構

ナノポアシーケンサ解析・機械学習・分子動力学シミュレーションを駆使してヒストンシャペロンがリサイクリング効率と鎖バイアスに与える影響と分子機構を探索する。

A02班：光ピンセットによるヒストリサイクリングにおけるヒストンシャペロン連携機構の解明

光ピンセットと1分子蛍光イメージングを融合して、シャペロンの組み合わせによるヒストリサイクリングの分子機構を探索する。

A03班：ヒストリサイクリングにおける染色体高次構造の役割 ～人工染色体を用いた解析から

染色体再構成技術を用いて、3Dゲノムのような染色体構造によるヒストリサイクリングの制御と、ヒストリサイクリングの鎖バイアスによる複製後3Dゲノム再構築への影響を探索する。

A04班：オミックス計測技術から比較する、細胞内と人工環境のヒストリサイクリング動態

次世代シーケンス解析による人工環境および細胞のオミックス計測により、人工環境と細胞におけるヒストリサイクリング動態の違いを探索する。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●エピゲノム継承をスケールを超えて理解する

これまでの研究で領域代表者は、「受動的な細胞内現象としてのエピゲノム継承」という概念とは根本的に異なる「能動的に制御されるエピゲノム継承」というアイデアにいきついた。本研究は、この萌芽的アイデアを基盤とした、分子機構解明・人工染色体再構成・細胞/人工染色体計測の専門家の専門家の有機的連携によって学問分野を変革し、エピゲノム編集の実現を目指す新興・融合領域の形成に向けた基礎的研究である。

本研究領域では、分子機構に基づいてリサイクリング効率と鎖バイアスを予測可能で、細胞と同じように振る舞う人工染色体の再構成を目指すための技術基盤を確立する。

また、ヒストンシャペロンがヒストリサイクリングを制御する分子機構を明らかにするとともに、その効果だけで細胞内のヒストリサイクリングをどこまで説明できるかを明らかにし、説明がつかない現象についてはその原因となるファクターを解明する。

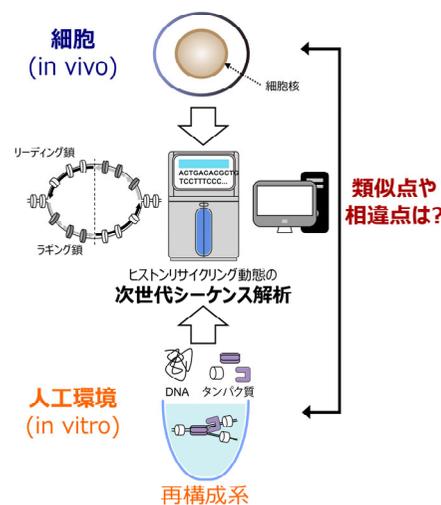


図3 研究の進め方

●研究領域の波及効果

本研究領域を、（1）エピゲノム継承のメカニズムを深層的に理解する“基礎研究的方向”、（2）細胞分化におけるエピゲノム継承のメカニズムを明らかにし、それを操作可能にする“テクノロジー開発的方向”、および、（3）エピゲノム継承の不全によって引き起こされる生活習慣病・遺伝病の分子の病因を突き止め、「エピゲノム編集」による出生・発病前治療法を確立する“医学研究的方向”へ拡張していくことで、社会に大きな影響を与えることが期待される。