

平成29年度「新学術領域研究（研究領域提案型）」事後評価結果（所見）

領域番号	3408	領域略称名	転写サイクル
研究領域名	高精細アプローチで迫る転写サイクル機構の統一的理解		
研究期間	平成24年度～平成28年度		
領域代表者名 (所属等)	山口 雄輝(東京工業大学・大学院生命理工学研究科・准教授)		
領域代表者 からの報告	<p>(1) 研究領域の目的及び意義</p> <p>転写研究の難しさは、その高度な階層性にある。転写制御のメカニズムを本当に理解するには個体レベルや細胞レベルから分子レベル、原子レベルに至るまで、各階層の知識を統合する必要がある。しかし技術的困難さのため、これまで各階層の研究は独立に進められてきた。本領域には各階層で転写研究を行ってきた研究者が結集し、さらに各階層の研究の融合を促進する触媒として、先端的技術を有する研究者と情報・計算科学の専門家が参加した。本領域で我々は、転写サイクルという新規概念を導入し、「高精細アプローチ」によって、これまで独立に進められてきた転写の各ステップの研究を統合し、転写制御の全体像を定量的に明らかにすることを目指した。さらに、高精細アプローチによって転写サイクルと高次生命現象とのつながりを明らかにすることを目指した。研究対象の定性的理解から定量的理解へのシフト、個別事象の理解から包括的理解へのシフトを目指す本研究の取り組みは、生命科学全体の発展につながり、大きな波及効果を持つと考えられる。さらに、生細胞1分子イメージングや動的構造解析、次世代シーケンス等の拠点を形成し、利用・普及を促すことで、我が国の学術水準の向上に寄与し、次世代のリーダーを育成することも目指した。</p> <p>(2) 研究成果の概要</p> <p>①転写サイクルの一連の粗過程の機能的相互作用に関する解析の結果、従来から知られていた前のステップが後のステップに影響するフィードフォワード制御だけでなく、後のステップが前のステップに影響するフィードバック制御も存在することが新たに分かった。さらに、複数の分岐過程の制御機構も明らかにした。②複数の核内因子を同時に1分子観察する技術開発により、生細胞内において転写活性化から転写開始、転写伸長に至る過程でのエピゲノム変化とPol IIの動態をサブ秒オーダーの時間分解能で測定し、反応速度論的な解析を行えるようになった。③ウェットとドライの融合により、従来のウェット構造解析のみでは捉えられなかった転写因子/DNA複合体の動的構造変化を描出することに成功した。④iChIP法、enChIP法、ePiCh法、Multiplexed 3C-seq法、酵母シングルセル発現解析法といった新規実験法の開発が支援され、多数の研究成果へと結実した。⑤全エクソームシーケンス法による疾患ゲノム解析のパイプラインを構築し、ARID1A、SMARCB1、SOX11、KDM6A等の転写/クロマチン因子をコードする遺伝子の変異が遺伝病を引き起こすことを明らかにした。⑥転写サイクルと高次生命現象のつながりに関して、血液細胞の分化過程を制御する巧妙なエンハンサー/プロモーター相互作用を明らかにした。また、がん化を引き起こす新たなヒストン修飾を同定し、植物の成長促進ホルモンであるジベレリンによる転写制御機構を解明した。</p>		

<p>科学研究費補助金審査部会における所見</p>	<p>Aー（研究領域の設定目的に照らして、概ね期待どおりの成果があったが、一部に遅れが認められた）</p>
	<p>本研究領域は、転写の過程を、転写開始前複合体形成、転写開始、転写伸長、転写終結が協調的に進行する「転写サイクル」としてとらえ、個体レベル、細胞レベル、分子レベルの各階層から理解し、転写の包括的理解を目指すものである。最新の解析技術を取り入れ、ウエットとドライの研究を融合させることにより、多くの成果があげられた。生細胞計測と数理モデルによるヒストンアセチル化と転写開始・伸長との関連の解明や、転写の過程におけるチェックポイント機構の存在、転写伸長による転写開始の制御など、新しい概念の創出につながる研究が進展したことは評価できる。</p> <p>一方で、研究領域内の積極的な共同研究を組織運営の柱にし、ウエットとドライの融合研究が進められ、質の高い業績があげられてはいるものの、中間評価時に比べて全発表論文に占める研究領域内の共同研究による論文の比率は減少している。個々の研究では優れた成果が発表され、転写の理解は深まったものの、各階層の研究は概して独立して進められ、研究領域全体として知見を統合して理解する試みがなされておらず、転写サイクルの全体像が見えたとは必ずしも言えない。</p> <p>転写サイクルの統合的な理解に向けて、本領域研究に続く研究課題を浮かび上げさせ、従来の研究の延長を超えた飛躍的な前進が期待される。</p>