

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 27 日現在

機関番号：12608
研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）
研究期間：2018～2022
課題番号：18H05526
研究課題名（和文）遺伝子制御の基盤となるクロマチンポテンシャル

研究課題名（英文）Chromatin potential for gene regulation

研究代表者

木村 宏（Kimura, Hiroshi）

東京工業大学・科学技術創成研究院・教授

研究者番号：30241392

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 30,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究領域は、クロマチンの構造や状態が潜在的にもつ遺伝子発現制御能力を「クロマチンポテンシャル」という概念で捉え、その実体を明らかにすることを目的とするものである。本総括班研究では、特に融合研究の促進や若手育成、情報発信などを行った。融合研究により、クロマチン構造を介した遺伝子発現制御の機構について、分子複合体構造レベルから個体レベルまで、さまざまな階層でクロマチンポテンシャルの実体を明らかにすることができた。若手研究会や技術講習会等の開催により多くの若手を育成した。また、国際会議の開催やニュースレターの発行等により、領域の研究成果を情報発信することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多細胞生物の個体を構成する細胞が持つ遺伝情報は全て同じであるが、特定の組織や器官を構成する細胞の性質が異なるのは発現する遺伝子が異なるからである。本領域では、細胞核内のクロマチン構造がどのように遺伝子発現のされやすさ・されにくさを規定しているのか、という根本的な問に答えることを目的として行われた。本総括班研究により、分野融合研究の促進や若手研究育成などが行われた。その結果、単一細胞レベルでクロマチン状態を解析する方法を開発するなど、細胞生物学・分子生物学・ゲノム生物学分野に大きく貢献することができた。これらの知見や技術、若手研究者の育成は、再生医療や細胞治療等にもつながる。

研究成果の概要（英文）：The innovative research area aims to elucidate the nature of the "chromatin potential", which refers to the inherent gene expression regulatory ability of chromatin structure. This research management group facilitated collaborative research, fostered young researchers, and circulation of the research achievements. Through interdisciplinary research, we were able to reveal the essence of chromatin potential at various levels, ranging from the molecular complex structure to in vivo, regarding the mechanisms of gene expression control mediated by chromatin structure. We nurtured many young researchers through activities such as young researcher meetings and technical training workshops. Additionally, we were able to disseminate research achievements in the field through organizing international conferences and publishing newsletters.

研究分野：分子生物学

キーワード：クロマチン 遺伝子発現 転写制御 エピジェネティクス 発生・分化

1. 研究開始当初の背景

ゲノム DNA からの遺伝子発現は、発生や分化、あるいは「がん」などの疾病や免疫反応など、全ての生命活動を支える根源的な反応とすることができる。例えば、初期発生では、ひとつの細胞から機能の異なる多数の細胞が作り出されていくが、この過程では、それぞれの核で、異なる遺伝子から遺伝子発現が起こり、それが時間と共に変化していく。このような驚くべき遺伝子発現制御がどのような仕組みで行われるのか分かっておらず、生物学上の大きな謎のひとつとして残されている。核内の DNA は、ヒストンタンパク質と結合してヌクレオソームと呼ばれる基本構造単位を形成し、それが連なったクロマチンとして収納されている。クロマチンは、発生や細胞分化の過程で大規模な構造変換を起こし、弛緩したユークロマチン構造と凝縮したヘテロクロマチン構造が顕在化してくる。しかし、そのようなクロマチン構造変換が遺伝子発現（転写）の活性化や抑制に必要なのか、それとも転写状態の変化の結果として起こっているのか、根本的な問題にも関わらず、その仕組みは不明のままである。

本新学術領域代表者は、独自に開発した翻訳後化学修飾に対する特異的抗体を応用し、生細胞内でのヒストン修飾と転写反応を可視化する方法（FabLEM 法）を開発した。さらに、その特異的ヒストン修飾抗体をコードする遺伝子を GFP 遺伝子と融合させて発現させる Mintbody 法を開発し、胚発生過程でのヒストン翻訳後修飾の変化を、生きたままの状態鮮明な動画像として捉えることに成功した。これらの画期的なイメージング技術を使うことにより、ヒストン修飾などのエピゲノム状態変化の過程が可視化できるだけでなく、これまで不明であった高次クロマチン構造と遺伝子発現との関係を、生きた細胞や胚、個体で調べることが可能になった。このエピジェネティックイメージング技術を基軸として、生きた細胞・胚で起こるクロマチン構造や核構造の変化を計測し、さらにそれらの分子基盤を解明したうえで、データに基づいた理論モデル化を行えば、生命のもつダイナミックな遺伝子発現制御の本質を明らかにできるのではないかと着想した。特に、分化過程では、細胞核とクロマチンの構造が大きく変化し、ユークロマチンとヘテロクロマチンがより顕在化してくるため、クロマチン構造と遺伝子発現制御の関係を時空間で捉えつつ、分子レベルで明らかにすることが可能と考えた。本領域は、クロマチン構造がもつ潜在的な遺伝子制御能力（転写され易さや、され難さ）を「クロマチンポテンシャル」と捉え、蛍光イメージングやエピゲノム編集、オミクス解析、再構成、理論モデリング等、最先端の手法を駆使してその実体を解明するものである。本領域の目的である「クロマチン構造がもつ遺伝子発現制御能力の理解」という命題は、生物学の根源的な問題である。本領域は、このような「古典的」な問題に、最新の科学・技術を用いて挑み、クロマチン構造のもつ様々な潜在能力（ポテンシャル）を「クロマチンポテンシャル」という概念として捉えることにより、遺伝子制御の本質を理解しようとするものである。

総括班は、計画研究と公募研究を内包する組織として位置付ける（図1）。その役割は、領域内の研究活動の支援である。本領域研究の円滑な推進、特に、融合研究の推進や若手研究者の育成、国際活動の推進等、および、広報を行うために総括班を組織する。

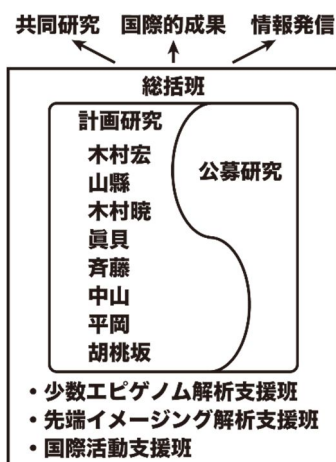


図1: 総括班の位置付け

2. 研究の目的

本新学術領域は、生命活動の根源である遺伝子発現に対してクロマチン構造が潜在的にもつ遺伝子発現制御能力（「クロマチンポテンシャル」と呼ぶ）を明らかにすることを目指すものである。総括班として行う本応募研究課題は、研究領域全体を円滑に推進し、領域全体として最大の成果をあげることを目的とする。そのために、研究代表者（木村宏）は、連携研究者および協力研究者と共同し、領域のマネジメントと様々な支援活動を行う。領域の達成目標に向かって、計画研究と公募研究の参加者が一丸となり研究を推進できる環境を整備する。研究者間のネットワークの構築を促し、若手の育成、国内外への情報の発信・収集に努めることで、領域の成果を最大にする。国際連携を強化することで、世界をリードする学術領域とする。

3. 研究の方法

【領域研究・融合研究の推進】領域会議・総括班会議を行い、研究の進捗と方向性を確認し、共同研究の機会を提供した。必要に応じて、領域代表が指名した総括班構成員によるサイトビジットを行い、各計画研究・公募研究の状況を確認すると共に、困難に直面している課題に対しては共同研究の提案や先端技術・装置の利用を提言するなど、問題解決を行った。

【若手育成】合宿形式の若手勉強会・ワークショップを開催し、俯瞰的・総合的な視野と技術を

身につけた研究者の育成を行った。先端技術については、技術講習会や実習を行い、先端技術を習得した若手を育てた。

【情報発信・アウトリーチ】領域ホームページを作成・公開し、このサイトを通じて、領域の企画や成果を発信した。SNS を利用して、情報を拡散した。高校生などを対象にした一般公開シンポジウムを開いた。定期的にニュースレターを発行し、研究者および一般国民に領域活動を周知した。

【研究支援活動】【国際活動支援】当領域の計画研究が持つ技術である「少数エピゲノム解析」と「先端イメージング解析」に関しては、それぞれ支援班を設定し、必要に応じて、指導と助言を行い、装置の共同利用も進めた。国際シンポジウム等の領域の国際活動を支援・促進するため「国際活動支援班」を設置した。

これらの活動に対する領域評価者として、米田悦啓・医薬基盤研理事長、徳永万喜洋・東京工業大学教授、白髭克彦・東京大学教授に研究協力者として参加頂き、領域の運営と研究活動について評価・助言を頂いた。領域発足後に、4Dヌクレオーム研究に詳しい田代聡・広島大学教授にも評価者として加わって頂いた。また、海外評価者として Maria Elena Torres-Padilla・ヘルムホルツ研究所部門長、Peter Fraser・フロリダ州立大学教授に参加頂いた。

4. 研究成果

【領域研究・融合研究の推進】

領域会議・総括班会議の開催発足後直ぐに、第1回領域会議・総括班会議（H30年9月1-2日）を行い、領域の狙いや課題について共有した。計画研究代表者、分担者の発表と討論を行い、各計画研究の内容について相互理解を深めた。その中で新たな領域内共同研究につながるアイデアが多数生まれた。領域の広報、国際活動、若手支援等についての戦略を決定した。第2回領域会議・総括班会議（R1年6月20-22日）は、公募研究が参加したため、領域代表が領域の狙いや課題について改めて説明し、各研究課題の進捗と今後の研究計画を議論した。この会議がきっかけとなり、実測と理論の融合による共同研究が行われ、成果も出ている。領域会議後に、公募研究2課題が繰り上がり採択されたことに伴い、それらの課題の代表者を含めた個別ミーティングや関西地区研究交流会を開催するなど、異分野交流と共同研究の推進を図った。また、コロナ禍で中断を余儀なくされたものの研究室間のサイトビジットを促進し、若手育成と多くの共同研究の実施に結びつけた。第3回領域会議・総括班会議（R2年5月11-13日）は、新型コロナウイルス感染拡大によりオンラインで行った。若手研究者を含め200名近くの領域関係者が参加し、研究発表と活発な議論を行うことができた。また、総括班会議では、研究の進捗と今後の方針について議論した。第4回領域会議・総括班会議（R3年5月24-26日）もオンラインで行い、後期公募研究参加者も加わって領域の方向性の再確認や研究推進にむけた議論を行った。第5回領域会議・総括班会議（R4年4月25-27日）を、対面とオンラインのハイブリッド形式で行った。計画研究課題を中心に現在までの成果を概観しながら今後の課題を整理・展望するような発表が多く見られ、領域の現状と課題を各自が整理する良い機会となった。

また、コロナ禍で領域内研究者の対面式交流が制限されたのを補足する目的で、月に一度の割合で、オンラインによるセミナー（Pitch Seminar）を17回実施した。話題提供者は1回に2人とし、計画研究や公募研究、その研究室の若手が話題提供した。毎回100名程度が参加し、非常に活発な議論が行われた。新たな共同研究の開始や展開に繋がるなど、有意義な研究交流ができた。さらに、新型コロナウイルス禍で研究室での活動が制限された学生たち向けに、領域メンバーが他メンバーのオンライン研究室セミナーに参加し、自身の研究や論文紹介を題材に議論を行うという研究交流を行った。

結果として、領域から査読あり論文620報が発表された。そのうち、130報が融合研究であり、分子生物学とソフトマター物理学、分子生物学と理論生物学、計算科学と生化学、細胞生物学と数学などの融合研究が行われた。海外との共同研究も年度あたり平均67件行われた。

【若手育成】

コロナ禍前後において若手研究会を開催した。

・第1回クロマチン潜在能ワークショップ：2019年6月20~22日に愛知県蒲郡市ホテル竹島にて第2回領域会議と同時に開催した。大学院生や博士研究員など若手研究者を中心に37演題の研究発表を行った。

・近畿大学×クロマチン潜在能~若手の会シンポジウム~：2019年10月1~2日に、近畿大学生

理工学部にて、山縣研究室の学生らにより主催された。当領域からは山縣に加え胡桃坂と公募研究・宮本が参加し、大学院生7名が最新の研究成果を発表した。

・新学術・学術変革領域合同 若手の会 2022: 2022年10月30日～11月2日に、「クロマチン潜在能」「全能性プログラム」「ゲノムモダリティ」3領域合同の若手研究会を、関空近くのSORA RINKUにて開催した。学部生・大学院生から独立した若手PIまで、約120名が参加し、口頭発表(48題)とポスター発表(38題)、討論会を行うなど研究交流を深めた。

また、蛍光顕微鏡技術講習会「細胞生物学ワークショップ」、「染色体ワークショップ・細胞核ダイナミクス研究会」、「人工細胞核を造る会」、「女性クロマチン研究者による国際シンポジウム+EMBO リーダーシップコース」等を支援した。若手研究者のイメージング技術修得を目的として、蛍光顕微鏡の実機講習会(「細胞生物学ワークショップ 蛍光顕微鏡トレーニングコース1-初級から中級-」, 平岡、原口主催、5日間×5回)を実施した。全国から選抜した院生と若手研究者、約40～50名/回が参加。木村宏、山縣、伊藤が講師として参加した。「女性クロマチン研究者による国際シンポジウム+EMBO リーダーシップコース」(オーガナイザー: 斉藤、平谷、木村宏、公募研究・岡田など、3回)は、女性や若手に活躍の機会を与える場となり、リーダーシップの醸成や参加者間のネットワーク形成に貢献した。

最終的に、計画研究代表者、計画研究分担者、公募研究者、およびその研究室メンバーなど領域関係の若手研究者38名が常勤職、50名が非常勤職に就職した。

【情報発信・アウトリーチ】

領域HPやTwitterを開設し、研究内容・成果を発信した。ニュースレターを21号まで発行した。アウトリーチ活動を推進し、一般向け講演会・セミナー(10件)、小・中・高向け授業・実験・実習(54件)、イベント参加・出展(14件)、プレスリリース(108件)を実施した。新聞などのメディア報道は、国内外で150件を超える。テレビ番組「NHKスペシャル 人体II 遺伝子(2019.5.5放送、2019.5.12放送)」のCG作成に協力した。

【研究支援活動】

領域内の共用設備はない。「少数エピゲノム解析支援班」「先端イメージング解析支援班」では、技術提供や技術開発の助言の支援を行うことで領域活動を推進した。先端イメージング支援班では、伊藤を中心に1分子蛍光イメージングや解析手法を提供し共同研究を行った。少数エピゲノム解析支援班では、平谷は、1細胞全ゲノムDNA複製解析法(scRepli-seq)やHi-Cの技術提供による共同研究や解析法に関する情報交換を行った。大川は、ChIL-seq法等の高難度のエピゲノム解析に関する共同研究や技術支援等を行った。これらの活動が融合研究や共同研究論文に結びついた。

【国際活動支援】

「女性クロマチン研究者による国際シンポジウム」(2018年12月)で来日したAna Pombo博士(国際Nucleome Consortium代表代理)らと欧米の研究動向について議論し、領域の運営に活かした。3R&3C Meeting(2019年11月12-18日)を支援した。2020年3月に、東大にてドイツ・Helmholtz Zentrum Munichと共同で国際シンポジウムを開催予定であったが、新型コロナウイルスの影響で中止となった。また、支援予定だった遺伝研国際シンポジウム(2020年3月4-5日予定)も中止となった。英国・Leicester大学での共同シンポジウム(2020年8月23-25日予定)は2度の延期の末に、2022年8月22-23日にJapan-UK Regulation through Chromatin Conference 2022(オーガナイザー: S. Cowley, M. Dacher, 木村, 胡桃坂, D. Panne, T. Schalch, J. Schwabe, T. Videler)として開催し、領域研究の情報発信と国際連携について議論を深めることができた。2022年1月18、19日に、The 30th Hot Spring Harbor International Symposium “Chromatin Potential in Development and Differentiation”(九大・生医研との共催、オーガナイザー: 大川、木村、斉藤)としてオンライン国際シンポジウムを開催した。“New technologies meet Biology”をコンセプトに、セルイメージング、大規模シーケンス解析、Hi-C解析などの最新手法を用いた研究が多く取り上げ、領域研究の情報発信と最先端情報収集、及び国際連携の強化を行うことができた。

The 30th Hot Spring Harbor International Symposium
Chromatin Potential in Development & Differentiation
The 6th Symposium of the Inter-University Research Network for Trans-Omics Medicine

New Technologies Meet Biology

18-19 January 2022
LIVE ON ZOOM

SPEAKERS

| | |
|--|---|
| Lucra Bintu Stanford University, USA | Tomoko Nishiyama Nagoya University, Japan |
| Long Cai California Institute of Technology, USA | Takayuki Nojima Kyoto University, Japan |
| Patric Cramer Max Planck Institute, Germany | Hiroshi Ochiai Tohoku University, Japan |
| Shin Fujishiro Nagoya University, Japan | Ana Pombo Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Germany |
| Yukiko Hattori Kyoto University, Japan | Rawin Poonperm Radboud University |
| Yuma Ito Tokyo Institute of Technology, Japan | Hiroaki Sasaki Kyushu University, Japan |
| Chie Kikutake Fukuoka University, Japan | Yachi Shinkai RIKEN, Japan |
| Akatsuki Kimura National Institute of Genetics, Japan | Atsushi Suzuki Kyushu University, Japan |
| Jop Kind Maastricht University, The Netherlands | Tang Wu Harvard Medical School, USA |
| Hitoshi Kurumizaka Tohoku University, Japan | Wei Xie Tongji University, China |
| Keiichi Nakayama Kyushu University, Japan | Tetsuya Yamamoto National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Japan |

Registration Deadline
12 December 2021

Abstract Submission Deadline
30 November 2021

ORGANIZERS

| | |
|--|--|
| Yasuyuki Ohkawa Ehime University, Japan | Hiroshi Kimura Tohoku University, Japan |
| Noriko Saitoh The Cancer Institute of FRCR, Japan | |

WEB SITE
<http://hshis30.umin.ne.jp/>

MiB
Molecular Information Biology

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 木村 宏 | 4. 巻 36 |
| 2. 論文標題 クロマチン状態による遺伝子発現の予見 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 実験医学 | 6. 最初と最後の頁 2785-2786 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 木村 宏、他 | 4. 巻 74 |
| 2. 論文標題 特集 クロマチンによる転写制御機構の最前線 | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 生体の科学 | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| 遺伝子制御の基盤となるクロマチンポテンシャル http://www.nibb.ac.jp/potentia/index.html |
|---|

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|---|------|
| 連携研究者 | 木村 暁 (Kimura Akatsuki) (10365447) | 国立遺伝学研究所・遺伝メカニズム研究系・教授 (63801) | 事務担当 |

6. 研究組織（つづき）

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|--|----------------------|
| 連携研究者 | 山縣 一夫 (Yamagata Kazuo) (10361312) | 近畿大学・生物理工学部・教授 (34419) | 若手育成担当 |
| 連携研究者 | 眞貝 洋一 (Shinkai Yoichi) (20211972) | 国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・主任研究院 (82401) | 研究集会担当 |
| 連携研究者 | 斉藤 典子 (Saito Noriko) (40398235) | 公益財団法人がん研究会・がん研究所 がん生物部・部長 (72602) | 共同研究推進担当 |
| 連携研究者 | 中山 潤一 (Nakayama Junichi) (60373338) | 基礎生物学研究所・クロマチン制御研究部門・教授 (63904) | 広報担当 |
| 連携研究者 | 平岡 泰 (Hiraoka Yasushi) (10359078) | 大阪大学・生命機能研究科・教授 (14401) | 研究集会担当、先端イメージング解析支援班 |
| 連携研究者 | 胡桃坂 仁志 (Kurumizaka Hitoshi) (80300870) | 東京大学・定量生命科学研究所・教授 (12601) | 共同研究推進担当、国際活動支援班 |
| 連携研究者 | 大川 恭行 (Ohkawa Yasuyuki) (80448430) | 九州大学・生体防御医学研究所・教授 (17102) | 少数エピゲノム解析支援班 |
| 連携研究者 | 伊藤 由馬 (Yuma Ito) (70803245) | 東京工業大学・生命理工学院・助教 (12608) | 先端イメージング解析支援班 |

6. 研究組織（つづき）

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|--|----------------------|
| 連携研究者 | 原口 徳子 (Haraguchi Tokuko) (20359079) | 大阪大学・生命機能研究科・教授 (14401) | 若手育成担当、先端イメージング解析支援班 |
| 連携研究者 | 平谷 伊智朗 (Hiratani Ichiro) (40583753) | 国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー (82401) | 少数エピゲノム解析支援班 |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計6件

| | |
|--|--------------------|
| 国際研究集会 EMBO Laboratory Leadership Course and International Symposium for Female Researchers in Chromatin Biology 2022 | 開催年 2022年～2022年 |
| 国際研究集会 Japan-UK Regulation through Chromatin Conference 2022 | 開催年 2022年～2022年 |
| 国際研究集会 The 30th Hot Spring Harbor International Symposium | 開催年 2021年～2021年 |
| 国際研究集会 International Symposium for Female Researchers in Chromatin Biology (ISFRCB) 2020 | 開催年 2020年～2020年 |
| 国際研究集会 EMBO Laboratory Leadership Course and International Symposium for Female Researchers in Chromatin Biology 2018 | 開催年 2018年～2018年 |
| 国際研究集会 The 11th Replication Recombination Repair + Cell Cycle Chromosome Chromatin Meeting | 開催年 2018年～2018年 |

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |