

平成28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	3307	領域略称名	転写代謝システム
研究領域名	生命素子による転写環境とエネルギー代謝のクロストーク制御		
研究期間	平成23年度～平成27年度		
領域代表者名 (所属等)	深水 昭吉 (筑波大学・生命環境系・教授)		
領域代表者 からの報告	<p><u>(1) 研究領域の目的及び意義</u></p> <p>遺伝子発現は、DNA にコードされたゲノム情報、DNA のメチル化、ヒストンのリン酸化・アセチル化・メチル化などクロマチン修飾で調節されるエピゲノム情報、そして転写因子作用など、これらが形成する転写環境によって制御される。このような転写環境は、核内複合体と連動して、細胞種特有のアイデンティティーの確立や増殖・分化などの多様な細胞機能に深く関係している。一方、細胞のエネルギー代謝は、その増殖状態や分化段階によりダイナミックに制御され、恒常性維持や新しい定常状態への移行を実現している。その際、ATP、アセチル CoA、NAD<sup>+</sup>、FAD や <math>\alpha</math>-ケトグルタル酸など、解糖系や TCA サイクルなど代謝系の産物 (=生命素子; hub metabolites) の一部は、転写環境の形成にも利用されている。そこで本領域では、転写環境の構築とエネルギー代謝のクロストーク制御を理解するアプローチとして、修飾基転移酵素によって書き込む (Writing)、アダプター分子で修飾基を読み取る (Reading)、または脱修飾酵素で取り去る (Erasing) ことや、クロマチン修復によって書き換える (Rewriting) メカニズムに着目し、転写環境がエネルギー代謝に働きかける作用と、細胞・個体内外のシグナル変化によって生じるエネルギー代謝の変化が転写環境の構築に及ぼす作用を明らかにすることを目的とした。</p>		
	<p><u>(2) 研究成果の概要</u></p> <p>本研究領域では、タンパク質のアルギニン残基のメチル化、リジン残基のメチル化・脱メチル化、アセチル化・脱アセチル化やリボシル化などの転写環境に影響を及ぼす修飾と、栄養状態、低酸素、解糖系、脂質代謝やメチオニン代謝などの代謝系とリンクする制御として、細胞の増殖性や発生・分化、及び生体の応答性について研究を推進した。</p> <p>ヒストンの修飾酵素であるアルギニンメチル化酵素ファミリー遺伝子の一つがコリンを産生するリン脂質分解酵素であることや、H3K9 ジメチルを読み取る分子が rRNA メチル化酵素として栄養状態に応じて p53 を介した細胞増殖に作用すること、また SAM 合成酵素 (MAT) が転写因子複合体やヒストンメチル化酵素 SETDB1 と高次複合体を形成して転写を抑制することが判明した。一方、脂肪細胞における SETDB1-MCAF1-MBD1 複合体がメチル化 DNA を読み取って H3K9 をメチル化する意義や、FAD を補酵素とする脱メチル化酵素 LSD1 がエネルギー消費を抑制し脂肪蓄積を促進する新規のエネルギー代謝調節が解明された。また、p53 を介してクロマチン修復に関わる DDB2 が、NAD<sup>+</sup>を消費するポリ ADP リボシル化や ATP を利用するユビキチン化などで制御されることが見いだされた。</p> <p>その他、計画班-計画班、計画班-公募班、公募班-公募班がアイデアを持ち寄り情報交換し、転写と代謝の研究が連携・融合した共同研究が展開され、転写環境とエネルギー代謝のクロストークを支える Writing、Reading、Erasing と Rewriting の分子実体と制御メカニズムが明らかになった。</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>従来、別個に展開されてきた転写調節と代謝調節の研究領域の融合・クロストークを探求する、という本研究領域の設定目的に向かい、計画研究及び公募研究の研究者が有機的に協力・協調することで、転写環境の修飾によるエネルギー代謝への作用研究において、興味深い現象、分子メカニズムなどが明らかになるなど、個々の研究課題としては成果が出ていると評価される。しかしながら、発表論文総数が少なく、また、研究領域全体として代謝と転写の関係についての大きな概念の創出には至らなかった点については、更なる取組が必要であったと評価される。</p> <p>中間評価での所見において指摘された計画の見直しが行われ、これを踏まえた公募研究の採択や共同研究が行われるなど、研究領域内での情報交換・研究成果の交流に基づく有機的連携がなされ、横断的研究が推進されたことは評価できる。また、複数のグループが共同して研究領域全体に貢献できるような実験系を立ち上げて連携の基盤を作るなど、効率的な研究が進められており、共通機器の有効利用や領域内共同研究を促進するための試み・努力がうかがえ、その成果も認められる。さらに、計画研究と公募研究が一丸となつての若手研究者育成が、ポジションの獲得や種々の学会等での奨励賞受賞に反映されており、若手研究者育成への貢献度は大きい。</p> <p>今後、「生命素子」という言葉の定義をより明確化した上で、これまでの研究を更に発展させる新たな概念の提示など、より一層の展開を図ることが期待される。</p>