

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23114001

研究課題名（和文）ゲノムを支える非コードDNA領域の機能

研究課題名（英文）The function of non-coding DNA for genome integrity

## 研究代表者

小林 武彦（Kobayashi, Takehiko）

東京大学・分子細胞生物学研究所・教授

研究者番号：40270475

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 85,100,000円

研究成果の概要（和文）：当班は目標達成のために、計画研究と公募研究を効率よく運営するための側面支援、評価、指導、情報交換、外部への情報発信を目的とする。

当班は、各研究の進捗状況を把握し成果の評価を行った。それを元に各研究の調整を図り、共同研究の提案を行うほか、必要に応じて研究計画の修正を研究者に求めた。共同研究の推進のためにテクノロジー・ハブの認定を行い、講習会やその経費の補助、共同研究の斡旋などの支援を行った。研究者間の情報交換を促進するため、ホームページの運営、定期発行物の発行、領域会議の開催（年2回）、国際シンポジウムの開催（2回）などを行った。最終年には班員の業績をまとめた総説集を化学同人出版より刊行した。

研究成果の概要（英文）：The organizing group provided support and evaluation to the research projects, and educated Ph.D students, young researchers and postdoctoral fellows. The group held the scientific meetings to discuss the individual research projects and promote collaboration among the members in this research area twice a year. The organizing group supported research activities by organizing research equipments as "Technology hubs" and held the training courses. In order to notice the scientific achievement to the public, the organizing group established the web site where every one can access our activities including publications. A small booklet "News Letter" was distributed twice a year to introduce our important achievements. In addition to domestic scientific meetings, we held two international symposiums with several distinguished scientists invited from abroad. Finally, a book "INTERMERE-as a operator of chromosome" that introduces our achievements was published by the KAGAKUDOUJIN.

研究分野：分子生物学

キーワード：非コードDNA インターメア ゲノム 染色体 ゲノムの安定性 テロメア クロマチン セントロメア

1. 研究開始当初の背景

ヒトゲノムの中で遺伝子コード領域はわずか2%である。残り98%はタンパク質に翻訳されない非コードDNA領域として知られる。この領域には、反復配列・重複配列、複製開始点、レトロトランスポゾン、組換えホットスポット・染色体脆弱部異、セントロメアやテロメアなどの染色体機能領域が含まれる。

これら非コードDNA領域に含まれる要素は、階層的にネットワークを形成し、複雑に連係しながら制御されている。この統合的制御のネットワークが破綻すると、がんや老化性疾患に結びつくことが徐々に明らかにされている。

2. 研究の目的

本研究領域では、研究者間の強力な連携体制を築き、次世代シーケンサー等の新技術を駆使して、時代に先駆けて“秘境”非コードDNA領域による染色体制御機構の全貌解明に挑む。

本研究における総括班は、領域全体の目標達成のために、計画研究と公募研究を統合的に効率よく運営するための側面支援、評価、指導、情報交換、外部への情報発信を行う。

3. 研究の方法

総括班は、領域全体の目標達成を目指し、計画研究と公募研究を統合的に効率よく運営するための側面支援を行う。具体的には、定期的な協議により、各班の進捗状況を把握し、成果の評価を行う。それを元に各研究計画の調整、共同研究の提案を行うほか、必要に応じて研究計画の修正を研究者に求める。さらに共同研究の推進のためにテクノロジー・ハブの認定などを行い、必要に応じて講習会やその経費の補助などの側面支援を行う。

また、研究者間の情報交換を促進するため、ホームページの設定・運営、定期的な刊行物

(ニュースレター)の発行、研究発表会・領域会議の開催などを担当する。

対外的には、国内で行われる関連会議(3R国際会議、複製・組換え・修復ワークショップ、染色体ワークショップなど)の支援を行うほか、海外研究者との交流・情報交換を推進するため、国際シンポジウムを開催する。さらに、研究成果を社会一般に還元するため、公開講演会の開催、総説集の発行、プレス発表支援などを行う。

4. 研究成果

(1) 組織

本領域では、個人研究の枠を超えた連携研究を効率良く行うため、全体を4つの階層(プロジェクトチーム)に分け(図1)計画班員、公募班員は親密に計画を練り、テクノロジー・ハブを中心とした研究手段と情報をシェアしながら研究を進めてきた。総括班は、内部の計画研究者からなる研究代表者1名(小林)、研究分担者2名(太田、中山)、連携研究者6名、および外部から招聘する当該分野のエキスパート5名からなる研究協力者から構成される。総括班は研究面においては全体の舵取り役として機能し、本領域の方向性をチェックし公募班も含めた共同研究を推進してきた。特に外部のエキスパート5名には毎回会議に出席いただき、客観的な評価、助言をいただいた(次ページ表)。

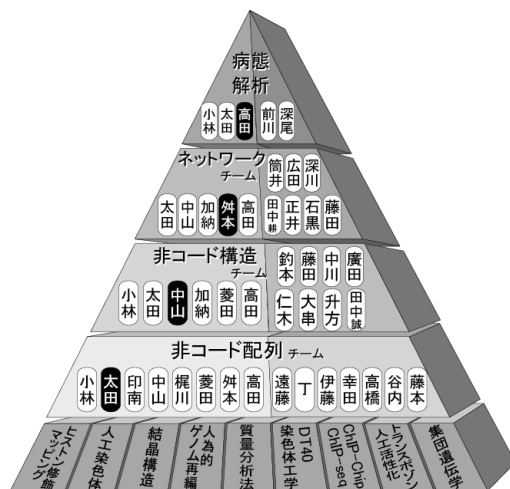


図1 組織図 (左が計画班、右が公募班)

\*総括班役割分担表

代表：小林（全体の統括）  
分担：中山（広報）、太田（事務、評価）  
連携：菱田（共通利用）、高田（病態解析 G の統括）  
加納（事務）、印南（配列解析 G の統括）  
梶川（広報）  
\*総括班外部協力者：  
荒木弘之（遺伝研）、篠原彰（阪大）、柴田武彦（理研）、平野達也（理研）、柳田充弘（OIST）

（２）総括班購入備品による成果

当領域では、高額機器を「テクノロジー・ハブ」という共同利用システムに組み込み、お互いに貸し借りできる仕組みを構築し効果的に運用した。中でも総括班予算で購入した次世代シーケンサーは高頻度で使用され、共同研究の牽引役になった。太田班では Illumina 社の Genome Analyzer IIx (GAIIx) および MiSeq の計 2 台、小林班では MiSeq 1 台の次世代シーケンサーを管理し計 13 件の共同研究を支援した。

（３）活動の記録

基本的な活動としては年 2 回の領域会議、同じく年 2 回のニュースレターの発行を行った。各年の具体的活動状況は以下のとおり。

<平成 23 年度>

9 月 第 1 回領域会議・総括班会議

2 月人工染色体講習会

2 月 第 2 回領域会議・総括班会議

<平成 24 年度>

7 月 第 3 回領域会議・総括班会議

7 月 ChIP-Seq 染色体講習会

8 月高校生「職場体験・生命科学への誘い」

2 月 第 4 回領域会議・総括班会議

<平成 25 年度>

8 月 第 5 回領域会議・総括班会議

8 月国際シンポジウム「インターメアと進化」

8 月高校生「職場体験・生命科学への誘い」

1 月 第 6 回領域会議・総括班会議

1 月国内シンポジウム「インターメアによる染色体制御機構」

<平成 26 年度>

7 月 第 7 回領域会議・総括班会議

8 月高校生「職場体験・生命科学への誘い」

2 月市民公開講座「ゲノムの調べ」

3 月 第 8 回領域会議・総括班会議

<平成 27 年度>

8 月 第 9 回領域会議・総括班会議

8 月国際シンポジウム「Non-coding DNA and Chromosome Integrity」

6 月高校生「職場体験・生命科学への誘い」

3 月 第 10 回領域会議・総括班会議

3 月終了シンポジウム「インターメアによる染色体制御機構」

（４）成果

会議等は総括班が発足当時に立てた予定通りにすべて行うことができた。

計画班、公募班を合わせた査読付き論文は、361 報出版された。総括班が積極的に推し進めた領域内共同研究は、公募班も含めて 46 件行われた。既に共著論文として発表済みのものは 13 件、論文作成準備中のものは 11 件ある。データベースは 2 つ作成し公開している。また学会発表（招待講演）は 94 件に達した。

啓蒙活動として、班員による総説集「ゲノムを司るインターメア」(2015) を化学同人から出版し、実験医学誌では小林が編集を務め、特集「ヒトゲノム中 98%の“未踏領域”非コード DNA に挑む」(2012) を組んだ。

中間審査では「A」評価をいただくことができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(査読論文計 361 報以下抜粋)

1. Saka, K., Takahashi, A., Sasaki, M., \*Kobayashi, T. (2016). More than 10% of yeast genes are related to genome stability and influence cellular senescence via rDNA maintenance. *Nuclei Acid Res.* In press
2. Takemata N, Oda A, Yamada T, Galipon J, Miyoshi T, Suzuki Y, Sugano S, Hoffman

- CS, Hirota K, Ohta K\* (2016). Local potentiation of stress-responsive genes by upstream noncoding transcription. *Nucleic Acids Res.* in press
3. Guy, A.T., Nagatsuka, Y, Ooashi, N., Inoue, M., Nakata, A., Greimel, P., Inoue, A., Nabetani, T., Murayama, A., Ohta, K., Ito, Y., Aoki, J., Hirabayashi, Y.\*, Kamiguchi, H.\*. (2015) Glycerophospholipid regulation of modality-specific sensory axon guidance in the spinal cord. *Science* 349:974-977.
  4. \*Akamatsu, Y., \*Kobayashi, T. (2015). The Human PolI Transcription Terminator Complex Acts as a Replication Fork Barrier that Coordinates the Progress of Replication with rRNA Transcription Activity. *Mol. Cell. Biol.* 35, 1871-1881
  5. Asada, R., Takemata, N., Hoffman, C., Ohta, K., and Hirota, K\*. (2015). Antagonistic controls of chromatin and mRNA start site selection by Tup family corepressors and the CCAAT-binding factor. *Mol. Cell. Biol.* 35: 847-855.
  6. \*Kobayashi, T. (2014) Ribosomal RNA gene repeats, their stability and cellular senescence. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 90,119-129.
  7. Nishibuchi, G., Shibata, Y., Hayakawa, T., Hayakawa, N., Ohtani, Y., Shinmyozu, K., Tagami, H., \*Nakayama, J. (2014). Physical and functional interactions between the histone H3K4 demethylase KDM5A and the nucleosome remodeling and deacetylase (NuRD) Complex. *J Biol Chem.* 289:28956-70.
  8. Nishibuchi, G., \*Nakayama, J. (2014). Biochemical and structural properties of heterochromatin protein 1: understanding its role in chromatin assembly. *J Biochem.* 156:11-20.
  9. Saka, K., Ide, S., Ganley, A.R, \*Kobayashi, T. (2013) Cellular senescence in yeast is regulated by rDNA noncoding transcription. *Curr Biol* 23, 1794-1798. **F1000 recommended paper.**
  10. Ide, S., Saka, K., \*Kobayashi, T. (2013). Rtt109 prevents hyper-amplification of ribosomal RNA genes through histone modification in budding yeast. *PLoS Genet.* 9: e1003410.
  11. Yamada, S, Ohta, K., Yamada, T\*. (2013). Acetylated Histone H3K9 is associated with meiotic recombination hotspots, and plays a role in recombination redundantly with other factors including the H3K4 methylase Set1 in fission yeast. *Nucleic Acids Res.* 41: 3504-3517.
  12. Ishida, M., Shimojo, H., Hayashi, A., Kawaguchi, R., Ohtani, Y., Uegaki, K., Nishimura, Y., \*Nakayama, J. (2012). Intrinsic nucleic acid-binding activity of Chp1 chromodomain is required for heterochromatic gene silencing. *Mol Cell* 47:228-41.
  13. Hayashi, A., Ishida, M., Kawaguchi, R., Urano, T., Murakami, Y., \*Nakayama, J. (2012). Heterochromatin protein 1 homologue Swi6 acts in concert with Ers1 to regulate RNAi-directed heterochromatin assembly. *Proc Natl Acad Sci USA.* 109:6159-64.
  14. Miyoshi, T., Ito, M., Kugou, K., Yamada, S., Furuichi, M., Oda, A., Yamada, T., Hirota, K., Masai, M., and Ohta, K\* (2012). A central coupler for recombination initiation linking chromosome architecture to S-phase checkpoint. *Mol. Cell* 47: 1-12.
  15. Kitano, E., Hayashi, A., Kanai, D., Shinmyozu, K., \*Nakayama, J. (2011). Roles of fission yeast Grc3 in ribosomal RNA processing and heterochromatic gene silencing. *J Biol Chem.* 286:15391-402.
  16. \*Kobayashi, T. (2011). Regulation of ribosomal RNA gene copy number and its role in modulating genome integrity and evolutionary adaptability in yeast. *Cell. Mol. Life Sci.* 68: 1395-1403. **F1000 recommended paper.**
- [学会発表](招待講演計 94 件、以下抜粋)
1. 太田邦史(招待講演)「グルコース飢餓ストレス時のセンス・アンチセンス長鎖非コード RNA を介した遺伝子発現制御」BMB2015 神戸ポートアイランド兵庫県神戸市 2015 年 12 月 1-4 日
  2. 中山潤一(招待公演) Crosstalk between histone modifications during heterochromatin assembly 第 8 回分裂酵母国際学会、生田神社兵庫県神戸市 2015 年 6 月 22 日
  3. Kobayashi T.(招待講演) rDNA stability determines the fate of cell 国際シンポジウム Molecular Biology of Ageing オランダ、フローリンゲン 2015 年 10 月 25-28 日
  4. Kobayashi T.(招待講演) More than 10 % of yeast genes are related to genome stability and influence cellular senescence via rDNA maintenance. 国際シンポジウム Non-coding DNA and Chromosomal Integrity, 夢舞台会議場、兵庫 淡路 2015 年 8 月 7-8 日
  5. Kobayashi T.(招待講演)「細胞老化とエピジェネティクス」第 9 回日本エピジェネティクス研究会年会、一橋講堂、東京、2015 年 5 月 25-26 日
  6. 小林武彦(招待講演)「細胞の若返りの分子機構」第 15 回日本抗加齢医学会総会、福岡国際会議場、福岡県福岡市、2015 年 5 月 29 日
  7. Kobayashi T.(招待講演) "rDNA stability and cellular senescence" Vienna Biocenter conference オーストリア、ウィーン 2014 年 12 月 4-6 日
  8. Kobayashi T.(招待講演) "Instability of repetitive sequence and cellular senescence" 日本分子生物学会シンポジ

- ウム、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市  
2014年11月25-27日
9. Ohta K. (招待講演) “Chromosome structure and meiotic recombination hot and cold spots” The 9th 3R International Symposium 御殿場高原ホテル静岡県御殿場市 2014年11月17-21日
  10. 小林武彦 (招待講演) “rDNA stability and cellular senescence” 熊本大学リエゾンラボ研究会、熊本大学、熊本県熊本市、2014年10月14-15日
  11. 小林武彦 (招待講演) 「ゲノムの安定性と細胞老化」日本生化学会大会シンポジウム、京都国際会議場、京都府京都市、2014年10月7-10日
  12. Kobayashi T. (招待講演) “rDNA stability and cellular senescence” ゴードン会議、香港、2014年7月6-11日
  13. Ohta K. (招待講演) “Meiotic DSB Cold Spots in Yeast Chromosomal Axes” 2014 Meiosis Gordon Research Conference, Colby-Sawyer College ニューロンドン、アメリカ、2014年6月16日
  14. Nakayama J. (招待講演) Roles of heterochromatin protein 1 in higher-order chromatin assembly, IIAS Research Conference 2014 Chromatin Decoding、国際高等研究所 京都府木津川市 2014年5月14日、
  15. Ohta K. (招待講演) “Determinants of meiotic recombination hotspots in *S. pombe*” EMBO Conference on Meiosis ドレスデン、ドイツ 2013年9月14-19日
  16. 中山潤一 (招待講演) Roles of chromodomain proteins in higher-order chromatin assembly、エピジェネティクス国際シンポジウム、グランディア芳泉福井県あわら市 2013年9月2日、
  17. Kobayashi T. (招待講演) “Noncoding transcription regulates senescence in yeast” 国際シンポジウム Evolution of non-coding DNA region 湘南国際村センター 神奈川県葉山町 2013年8月18日
  18. 中山潤一 (招待講演) 分裂酵母の遺伝子サイレンシングにおけるクロモドメインタンパク質の役割、第35回日本分子生物学会年会、福岡国際会議場 福岡県福岡市 2012年12月11-14日
  19. Ohta K. (招待講演) “A novel mediator for meiotic recombination initiation links chromosome architecture to S-phase checkpoint” The 2012 CSHL Meeting on Dynamic Organization of Nuclear Function ニューヨーク、アメリカ 2012年9月27-10月1日
  20. 小林武彦 (招待講演) 「リボソーム RNA 遺伝子と細胞老化」日本農芸化学会シンポジウム 京都女子大、京都府京都市 2012年3月2日
  21. Kobayashi T. (招待講演) “rDNA recombination and cellular senescence” EMBO Workshop Spain Seville, 2012年5月21~25日
  22. Kobayashi T. (招待講演) “rDNA instability and cellular senescence” FASEB meeting 米国コロラド 2012年7月15~20日
  23. Kobayashi T. (招待講演) “rDNA instability and cellular senescence” The 8th 3R Symposium Awaji, Japan 2012年11月25~28日
  24. Ohta K. (招待講演) “Conditional induction of whole genome remodeling in plants and fungi” EMBO Genetic Stability and Change Workshop, Roscoff フランス 2012年5月25日
  25. Kobayashi T. (招待講演) “Recovery of rDNA stability contributes to rejuvenation in yeast” 日本分子生物学会シンポジウム、パシフィコ横浜、神奈川県横浜市 2011年12月15日
  26. Kobayashi T. (招待講演) “Maintenance of the ribosomal RNA gene repeat and its role in cellular senescence” The 5th International Workshop on Cell Regulations in Division and Arrest, Oist, Okinawa Onna, 2011年10月24日
  27. 中山潤一、Roles of chromodomain proteins in RNAi-directed heterochromatin assembly、第6回国際分裂酵母学会、ボストン、アメリカ 2011年6月30日
- 〔図書〕(計12件、以下抜粋)
1. 小林武彦 「寿命は何が決めるのか〜長生き遺伝子のヒミツ〜」 岩波ジュニア新書 (2016)
  2. 小川(西秋)葉子、太田邦史 (共著) 「生命デザイン学入門」 岩波ジュニア新書 (2016)
  3. 中山潤一 (訳) N. キャリー (著) 「ジャンク DNA〜ヒトゲノムの98%はガラタなのか〜」 丸善出版 (2016)
  4. 中山潤一 (訳) N. キャリー (著) 「エピジェネティクス革命〜世代を超える遺伝子の記憶〜」 丸善出版 (2015)
  5. 小林武彦 (編集、共著) 「ゲノムを司るインターメア〜非コードDNAの新たな展開〜」 化学同人 (2015)
  6. 小林武彦、加納純子 他 (共著) 岩波書店 岩波生物学辞典 第5版 (2013)
  7. 小林武彦 (編集、共著) 「遺伝子図鑑」 悠書館、国立遺伝研編、(2013)
  8. 太田邦史 「エピゲノムと生命」 講談社ブルーバックス (2013)
  9. 太田邦史 キャンベル生物学 (第9版訳) (「免疫」) 1085-1112. 丸善出版 (2013)
  10. 太田邦史 「自己変革するDNA」 みすず書房 (2011)
- 〔特許・産業財産権等〕(計4件、以下抜粋)
1. 平田祥人、小田有沙、太田邦史、合原一幸 「空間的な近さの概念を用いた生体分子データの3次元構造の再構成方法」 出

願年月日 平成28年2月10日、特願  
2016-023214

2. 村本伸彦、杉本広樹、光川典宏、太田邦史、久郷和人「植物バイオマスの増産方法」出願年月日 平成25年3月10日、特願2013-049689

〔その他〕

<ホームページ>

1. 新学術領域「非コードDNA」  
<http://www.nsc.nagoya-cu.ac.jp/~jnakayam/ncDNA.html>
2. 小林研究室  
<http://lafula-com.info/kobayashiken/CytoGen/index.html>
3. 中山研究室  
<http://www.nsc.nagoya-cu.ac.jp/~jnakayam/>
4. 太田研究室  
<http://www.ohta-lab.c.u-tokyo.ac.jp>

<領域主催アウトリーチ活動等>

1. 市民公開講座「ゲノムの調べ」2015年2月神奈川県横浜市
2. 高校生対象「生命科学への誘い」2012年より毎年夏休みに開催、静岡県三島市

<領域主催講習会>

1. 「次世代シーケンサー講習会」東京都目黒区東大駒場キャンパス2012年8月22日~24日
2. 「人工染色体(HAC)講習会」千葉県木更津市かずさDNA研究所2012年2月27日~3月2日

<国際シンポジウムの主催>領域主催シンポジウム、4件

1. 領域終了シンポジウム「ゲノム研究の未来~インターメアと染色体制御~」2016年3月東京都文京区 東大中島記念ホール
2. 国内シンポジウム「インターメアによる染色体制御機構」2014年1月東京都文京区 東大山上会館
3. 国際シンポジウム「インターメアと進化」2013年8月、神奈川県葉山町 湘南国際村
4. 国際シンポジウム「Non-coding DNA and Chromosomal Integrity」2015年8月 兵庫県淡路島 夢舞台国際会議場

<研究成果の公開等>

プレスリリース(計14件、以下抜粋)

1. 小林武彦「サーチェイン遺伝子は、本当に長寿遺伝子だった。ゲノムを安定化することで老化を防ぐ長寿を実現する作用機序を解明」文部科学省記者クラブ2013年8月29日
2. 印南秀樹「分裂酵母の32の野生株の全ゲノム配列決定」総研大、神奈川県葉山2014年8月12日

<マスコミ報道> (計64件、以下抜粋)

>テレビ:

2013年8月30日NHKニュース「おはよう日本」

2013年8月30日テレビ朝日「ANNニュース」

>新聞:

2014年3月24日朝日新聞、2013年9月5日 毎日新聞、2013年9月3日 日本経済新聞、2013年9

月3日 日経産業新聞、2013年9月3日 日刊工業新聞、2013年9月3日 日刊工業新聞

>雑誌:

2013年9月9日 日経バイオテク

ネットニュース:

2013年8月30日 Yahoo ニュース

2013年8月30日 時事ドットコム

2013年8月30日 日本版ウォール・ストリート・ジャーナル

2013年8月30日 ニコニコニュース

>その他のマスコミ報道・取材対応:

ウェブJ「日経グッデイ」人間は何歳まで生きられるのか?2016年2月6日、ウェブJ

「R25」2015年3月21日老化を防ぐ「若返り薬」実現間近2015年3月21日、「薄毛は

隔世遺伝」は嘘だった!?2015年3月22日、縄文顔/弥生顔って本当にあるの?2015年4

月29日、人の“恐怖心”は遺伝するの?2015年5月6日、プチ断食が健康にいいって本

当?2015年5月11日、

テレビ朝日「ミライの鏡」出演2015年3月

14日、NHK BS プレミアム「関口宏のそもそ

も」出演2015年2月24日。

6. 研究組織

(1)研究代表者

- ◇ 小林 武彦 (KOBAYASHI, Takehiko) 東京大学分子細胞生物学研究所・教授、研究者番号: 40270475

(2)研究分担者

- ◇ 中山 潤一 (NAKAYAMA, Jun-ichi) 名古屋市立大学・大学院システム自然科学研究科・教授、研究者番号: 60373338
- ◇ 太田 邦史 (OHTA, Kunihiko) 東京大学大学院・総合文化研究科・教授、研究者番号: 90211789

(3)連携研究者

- ◇ 印南 秀樹 (INNAN, Hideki) 総合研究大学院大学・先端科学研究科・准教授、研究者番号: 90444140
- ◇ 梶川 正樹 (KAJIKAWA, Masaki) 東京工業大学・大学院生命理工学研究科研究科・講師、研究者番号: 90361766
- ◇ 菱田 卓 (HISHIDA, Takashi) 学習院大学・理学部・教授、研究者番号: 60335388
- ◇ 舂本 寛 (Masumoto, Hiroshi) 公益財団法人かずさDNA研究所・先端研究部・室長、研究者番号: 7229384
- ◇ 加納 純子 (KANO, Junko) 大阪大学・蛋白質研究所・准教授、研究者番号: 10323809
- ◇ 高田 穰 (TAKATA, Minoru) 京都大学・放射線生物研究センター・教授、研究者番号: 30281728