

科学研究費助成事業（特別推進研究）公表用資料  
〔令和5（2023）年度 中間評価用〕

令和5年3月31日現在

研究期間：2021～2025  
課題番号：21H04977  
研究課題名：変動環境下での頑健な応答を支える長期クロマチン記憶  
研究代表者氏名（ローマ字）：工藤 洋（KUDOH Hiroshi）  
所属研究機関・部局・職：京都大学・生態学研究センター・教授  
研究者番号：10291569

研究の概要：

植物は地球上の生物の中で卓越したバイオマスを持ち、生態系のエネルギーフローの出発点にある。本研究では、変動する環境の中での植物の長期応答を理解することを目的として、長期クロマチン記憶のメカニズムの理解を通して、クロマチン記憶が生態系においてどのような機能を果たしているのかを明らかにすることを試みる。

研究分野：エピジェネティクス・分子生態学

キーワード：クロマチン記憶、長期環境応答、ヒストン修飾、変動環境、イン・ナチュラ

1. 研究開始当初の背景

地球環境問題に関する我々の認識は、地球上の生態系が温暖化によって大きく変貌し、多くの生物種の生存を脅かすというものである。そのため、変動する環境の中での植物の長期応答を理解すること、そしてその長期応答が生態系においてどのような機能を果たしているのかを明らかにすることが急務である。クロマチン記憶因子として着目されるヒストン修飾は、動物では個体発生に重要であることが知られているが、興味深いことに植物では個体発生に加え、特定の季節に生殖を行うための長期温度応答の鍵となることが知られていた。研究代表者らは、これまで、野外植物のクロマチン変化を経時的に調べるというアプローチにより、植物の季節応答にクロマチン記憶が関与すること、複数のヒストン修飾がダイナミックに応答することを見出していた。そこでクロマチン記憶のメカニズムの詳細を研究すると同時に、それが実環境「イン・ナチュラ」でどのような機能を持つのかを明らかとする研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、変動する環境に生物がどのように応答しているのかについて理解を深めるために、植物の長期応答メカニズムに関する新たな知見を得ることにある。具体的には、クロマチン記憶が生態系の主要構成者である植物の長期応答に果たす役割を明らかにすることが目的である。そのために、以下の3つの課題を設定した。

1. 長期クロマチン記憶の新規「メカニズム」を明らかにすること。
2. 新規「環境要因」で変化する長期クロマチン記憶のターゲットを特定すること。
3. 長期クロマチン記憶の新規「生態機能」を明らかにすること。

3. 研究の方法

日本に自生するアブラナ科植物ハクサンハタザオの自然集団における分子生態学的解析と分子遺伝学のモデル植物であるシロイヌナズナの変異体や形質転換体を用いた遺伝学的解析をあわせることで、変動する自然環境下における応答の理解と、詳細な分子メカニズムの理解とを同時に深めるアプローチで研究を進めている。

課題1「メカニズム」：シロイヌナズナのエピジェネティック修飾及びそれに関連する遺伝子の変異体を用いた遺伝学的解析を実施する。複数の修飾間クロストークが複雑に交絡するが、機械学習を導入することで、特定の修飾間のクロストークとそのターゲットサイトを抽出する方法を取る。明らかとなったエピジェネティック修飾間のクロストークをハクサンハタザオ自然集団のデータの解析に活用する。また、任意の遺伝子に長期環境応答を付与する実験系を確立することを目指す。確立後は、この系を用いて長期クロマチン記憶メカニズムを明らかにする。

課題2「環境要因」：ハクサンハタザオの解析で明らかとなった、植物の体内環境を大きく変化させ得る要因に着目する。2つの要因に着目しており、そのうちの1つは人工合成が可能な物質であり、植物の温度応答を代替することを明らかにする。操作実験と野外研究を組み合わせ、新規要因で変化する長期クロマチン記憶のターゲットの特定を進める。

課題3「生態機能」：ハクサンハタザオを中心とした病食害生物を含む2および3者系の相互関係を対象に、ヒストン修飾と防御応答との関係について解析を進める。自然集団の解析とグロースチャンパでの操作実験を組み合わせアプローチする。研究期間の前半は、抑制型ヒストン修飾の新規の生態的役割として、防御応答に着目した研究を進めた。

#### 4. これまでの成果

抑制型ヒストン修飾 H3K27me3 が遺伝子発現抑制の長期クロマチン記憶として働くことが多くの生物で知られている。一方で興味深いことに、ハクサンハタザオの季節温度応答においては、H3K27me3 に先立って発現が変化することが時系列解析から示唆される。メカニズム研究では、シロイヌナズナの7つのH3K4メチル化酵素と3つのH3K4脱メチル化酵素の同定が完了し、それぞれがH3K4me1/me2/me3にどのように影響するかを整理した(Oya et al 2022 Nature Communications 他)。また、H3K27me3 よりもさらに長期の抑制記憶として働くH3K9meと、脊椎動物にまで保存された抑制修飾であるCpGメチル化とのつながりを遺伝学的に示した(To et al 2022 Nature Communications)。さらに、ハクサンハタザオから得られた配列を用いて、任意の遺伝子に長期環境応答を付与する実験系を確立した。「環境要因」では、ハクサンハタザオのデータから推定された物質を人工合成し、この物質が植物の温度刺激を代替することを明らかにした。「生態機能」では、ヒストン修飾を介して、病虫害に対する誘導防御がシャットダウンされる新しい機構が存在することを示した。また、本課題と関連領域についての英文の総説(Nishio & Kudoh 2023 Current Opinion in Genetics & Development)と日本語の解説(本庄・工藤 2023a,b)を出版した。

#### 5. 今後の計画

これまでの成果を発展・展開し主に次の5つの計画を実施する。

- H3K27me3 を介在する配列の解析による新規メカニズムの解明
- 長期クロマチン記憶の継承と確立における修飾間のクロストークの解明
- 温度刺激を代替する物質を用いた長期クロマチン記憶のターゲット解析
- 内在性因子で変化する長期クロマチン記憶のターゲット解析
- 長期クロマチン記憶の温度依存性と生態機能の解明

これらをおわせることにより、植物の長期クロマチン記憶のメカニズムの理解を通して、クロマチン記憶が生態系においてどのような機能を果たしているのかを明らかにする

#### 6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

Nishio H, Kudoh H<sup>\*</sup> (2023) Distinct responses to autumn and spring temperatures by the key flowering-time regulator *FLOWERING LOCUS C*. *Current Opinion in Genetics & Development* 78: 102016.

Oya S<sup>\*</sup>, Takahashi M, Takashima K, Kakutani T<sup>\*</sup>, Inagaki S<sup>\*</sup> (2022) Transcription-coupled and epigenome-encoded mechanisms direct H3K4 methylation. *Nature Communications* 13:

Sasaki T<sup>\*</sup>, Ro K, Caillieux E, Manabe R, Bohl-Viallefond G, Baduel P, Colot V, Kakutani T, Quadrana L<sup>\*</sup> (2022) Fast co-evolution of anti-silencing systems shapes the invasiveness of Mu-like DNA transposons in eudicots. *The EMBO Journal* e110070

To TK, Yamasaki C, Oda S, Tominaga S, Kobayashi A, Tarutani Y, Kakutani T (2022) Local and global crosstalk among heterochromatin marks drives DNA methylome patterning in *Arabidopsis*. *Nature Communications* 13: 861-861.

本庄三恵, 工藤洋 (2023a) 植物の記憶: 誘導防御とプライミング. 種生物学会編「植物の行動生態学」p.173 - 200. 文一総合出版, 東京

本庄三恵, 工藤洋 (2023b) エピジェネティック制御とプライミング記憶. 種生物学会編「植物の行動生態学」p.201 - 203. 文一総合出版, 東京

#### 7. ホームページ等

工藤研究室: <https://www.ecology.kyoto-u.ac.jp/~kudoh/>

角谷研究室: <http://www.bs.s.u-tokyo.ac.jp/~iden/>

本庄研究室: <https://sites.google.com/view/honjo/>