

平成24年度「新学術領域研究（研究領域提案型）」中間評価に係る公表用所見

1. 研究領域名：(3222) ゲノム複製・修復・転写のカップリングと普遍的なクロマチン構造変換機構

2. 研究期間：平成22年度～平成26年度

3. 領域代表者：花岡 文雄 (学習院大学・理学部・教授)

4. 領域代表者からの報告

(1) 研究領域の目的及び意義

遺伝情報を取り出し（転写）、コピーを作る（複製）という、DNAの基本的な活動にはDNAタンパク質複合体であるクロマチンの動的な変化が必須である。最近になって、DNAの傷を治す（修復）にもクロマチンの働きの重要性が分かり始めている。細胞内のゲノムの傷はまずクロマチンによって見付けられ、修復タンパク質へと伝えられる。本領域では、各班員の独創的な実験系及び実験材料を用いてこの機構を明らかにし、ゲノム疾患の制御に関わる、動的なクロマチンの損傷応答機構の解明を行う。その成果を基に、複製、修復、転写開始のクロマチンリモデリングの比較を行い、同時に修復と複製、修復と転写のカップリング機構を解明して、複製、修復、転写に共通する普遍的な制御機構を見つけ出すことを目的とする。この目的を達成するために、以下の3項目に分けて研究を進める。

研究項目A01：ヒストン修飾によるクロマチンリモデリングの研究

研究項目A02：クロマチンリモデリングの作用機構と疾患への影響

研究項目A03：修復と転写、修復と複製のカップリング機構

項目別の研究の推進とともに、項目間の研究の交流、協力を強く推進することによって、本新学術領域研究の主要な目的であるDNA修復反応とクロマチンリモデリングとの関連の根本的な解明に挑む。さらに、これらの細胞内損傷応答機構の理解と、ゲノム安定性や細胞死につながる発がん機構やがん治療への重要な応用研究への基盤を与える。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

上記の目的に向けて、各研究班及びそれぞれに属する班員が共同研究を中心に、全体として研究を順調に遂行している。

これまでに本領域研究の特筆すべき点として、DNA 修復反応、ヒストンの修飾、クロマチンリモデリングなどを個別に研究していた研究者が、本新学術領域研究を介して情報や材料を共有し、数多くの共同研究が進行して、多くの新たな知見が蓄積しつつあることが挙げられる。その成果として、紫外線高感受性症候群の原因遺伝子産物が脱ユビキチン化酵素複合体のサブユニットであり、それによって転写と共役した修復反応が制御されること、DNA 二重鎖切断修復の一経路である非相同末端結合の開始にクロマチンリモデリング因子 ACF1 が働くこと、などの発見が挙げられる。その他、A01 班では、染色体分配到重要なアミノ酸残基のコアヒストン上での同定、二重鎖切断修復での転写と NAD 代謝のクロマチンを介するカップリング、A02 班では、ヒトがん試料のゲノムでの非相同末端結合に関わる BRG1、CBP 等のクロマチン制御遺伝子群の異常の検出、機能未知であった Mcm8、Mcm9 が鎖間架橋修復経路の下流において働いているという発見、A03 班では、DNA ポリメラーゼ η が CPD を有する DNA の折れ曲がり状態は真っ直ぐにさせるが、シスプラチンを含む DNA についてはそれが出来ないこと、ミスマッチ修復において、複製因子 PCNA が複製と修復との橋渡しをして、その鎖特異性を決定すること、など数多くの画期的な研究成果が挙げられている。

5. 審査部会における所見

A-（研究領域の設定目的に照らして、概ね期待どおりの進展が認められるが、一部に遅れが認められる）

1. 総合所見

本研究領域は遺伝子の複製、修復、転写という DNA の基本的な活動をクロマチン構造の観点から捉え直し、相互の連携機構を明らかにすると共に三者に共通する普遍的な制御機構を解明することを目的としている。計画研究代表者の持つ技術を共有することで新たな知見の発見に至るなど、全体として順調に進展している。一方で、個々の研究者の枠内での研究推進に留まっている印象が否めないため、今後は研究代表者間の有機的連携をさらに深め、新学術領域ならではの全く新しいコンセプトを打ち出す研究が期待される。

2. 評価の着目点毎の所見

(1) 研究の進展状況

「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」としては、レーザーマイクロ照射による特異的箇所へのDNA損傷の誘起や、それを利用した生細胞におけるDNA損傷応答のリアルタイム可視化技術などの研究手法が領域内で共有され新知見の発見につながるなど、順調に進捗している。「当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」としては、クロマチンリモデリングの変異の存在が明らかになった癌研究など他の研究領域との関連性が高く、またゲノムの複製、修復という基本的な現象を対象とする知見が得られていることから多様な波及効果が期待できる。また、今後、より有効な波及効果を得るために、他の研究者コミュニティへの更なる発信を進めて欲しい。

(2) 研究成果

「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」としては、目的タンパク質に結合するタンパク質を質量分析機を用いて網羅的に解析する系などが領域内で繁用されており、インパクトの高い成果が得られていると評価できる。一方で、本新学術領域研究開始前の個々の研究者の枠内での研究推進に留まっているのではないかとする意見もあり、今後領域全体としての方向性を明確にし、有機的連携を深めることが期待される。特に本研究領域は歴史が古く、新しい研究手法の導入なくしてブレークスルーはないと考えられる。

「当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」としては、がんや紫外線高感受性症候群の発症機序や治療法開発に対する波及効果が期待される成果が得られており、評価できる。今後、がんの治療・成因解明の可能性を考慮に入れ、本新学術領域研究のさらなる発展に期待したい。

(3) 研究組織

「多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの」としては、本研究領域の目的が研究者間に共有されており、個々の研究に順調な進展が見られる点は高く評価できる。今後は個々の成果を統合し、領域としての成果に発展させるための枠組み、制度の充実について領域代表者のリーダーシップが期待される。現在の計画研究、公募研究に参画している研究者は動物細胞または酵母を対象とする分子生物学者が大勢を占めており、多様性に欠ける側面があるため、次回の公募研究を募集するに当たり、多様な分野の研究者を取り入れることが期待される。また、世代を担う若手研究者の育成にもさらなる力を注ぐことが望まれる。

「当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの」としては、疾患の発症機序解明や治療法開発につながる成果が得られている。

(4) 研究費の使用

特に問題点はなかった。

(5) 今後の研究領域の推進方策

今後、領域代表者及び総括班のリーダーシップのもとに個々の研究から得られた優れた結果を更に発展させ、連携を深めることで、当該研究領域についての全く新しいコンセプトを導き出せるような戦略を打ち出すことを期待する。

また、東日本大震災により多大な損害を受けたことが報告されており、研究進捗に大きな影響を与えているものと思うが、今後、研究代表者間の有機的な連携などにより、こうした困難を克服されることを期待したい。