

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 6日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2008～2012

課題番号：20114001

研究課題名（和文） 遺伝情報収納・発現・継承の時空間場

研究課題名（英文） The physicochemical field for genetic activities

研究代表者

平岡 泰 (HIRAOKA YASUSHI)

大阪大学・生命機能研究科・教授

研究者番号：10359078

研究成果の概要（和文）：総括班として行う本研究課題は、研究領域全体が円滑に推進するように、領域班会議や異分野融合勉強会を行い、領域内の連携に努めた。関連分野の国際シンポジウムを開催し、研究分野を活性化した。ホームページの公開やニュースレターの発行を通して、領域で得られた成果や関連する分野の最新情報を、研究者や国民に広く発信した。また、技術講習会や研究会などの開催を通して、若手研究者の育成を行った。

研究成果の概要（英文）： This study aims to understand the physicochemical field in the cell nucleus ensuring genetic activities for chromosomes. This study has organized group meetings and workshops to promote interdisciplinary collaborations within the group. We organized an international symposium in related fields, and circulated our understandings and opinions through the web page and newsletters. We organized workshops and practical courses for students and young researchers.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2009年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2010年度	8,000,000	2,400,000	10,400,000
2011年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2012年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
総計	24,400,000	7,320,000	31,720,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・分子生物学

キーワード：分子細胞生物学

### 1. 研究開始当初の背景

生命の遺伝情報は DNA 分子に塩基配列として記録されている。この DNA という分子は、他に類を見ない物理化学的な性質を持つ物質である。化学的には比較的単一な性格を持ちながら、物理的には細長く、一個のヒト細胞の中に含まれる DNA の長さは2メートルに及ぶ。ヒト一人当たりでは、DNA の長さは、実に太陽系の半径にも達する。生物が、

このような物質を、どのように空間的に収納し、遺伝情報として効率よく適時的に発現し、正確に継承するのか、という疑問は、現代の生命科学の大きな謎のひとつとなっている。このような問題に対しては、日本を含めた先進諸国での関心は高く、欧米でも「染色体構造」や「細胞核構造」に関する会議が多数開催されるなど、生命科学の中心命題の一つになりつつあった。

領域代表者の平岡は、独自に開発した蛍光顕微鏡システムを用いて、分裂酵母の染色体の核内配置を研究し、増殖から生殖（減数分裂）へ移行する過程で、染色体の核内配置が劇的に変化することを発見し、その変化が正常な減数分裂の進行に重要な働きをすることを明らかにした。その後、世界の他のグループによって出芽酵母やマウスの減数分裂でも同様のメカニズムが働いていることが示された。この発見は、染色体核内配置という空間特性が、一次配列を超えて重要な制御機能を果たすことを明確に示しており、遺伝情報の収納・発現・継承を司る「場」の存在を予感させるものであった。このような背景のもと、本領域の必要性を着想した。しかし、このような遺伝情報「場」やその制御システムの解明については、染色体を形作るDNA 蛋白質複合体の他に類を見ない物理化学的な複雑さのために、その実相を掴むことは困難であった。本領域の開始当初、ゲノムプロジェクトによって多くの生物のゲノム塩基配列の決定が進展したのに加えて、プロテオミクスや結晶構造解析などの化学的解析方法や、1分子イメージングなどの方法、細胞分化を誘導・制御する技術、複雑な事象を並行して解析できるコンピュータサイエンスなど、周辺のさまざまなテクノロジーが発達してきたことから、この問題に取り組むだけの技術的基盤が揃った。

## 2. 研究の目的

本領域は、生命活動の根底にある、遺伝情報の収納・発現・継承を支える時空間的な「場」を形成する分子・構造基盤を理解することを目指すものである。総括班の活動の目的は、研究領域全体が円滑に推進され、領域全体として最大の成果が得られるように、指導や、様々な支援活動を行うものである。それらの活動を通して、多様な専門性（細胞イメージングや、クロマチン工学、1分子イメージング、結晶構造学、プロテオミクス、コンピュータシミュレーション、細胞分化制御など）をもつ研究者が、それぞれの専門性を活かしながら独自性の高い研究を行い、かつ他の研究者へ知識や技術を伝承することにより、真に有効で機能的な共同研究を展開することができる環境を作る。多様な専門性をもった専門家を結集させることにより、これまで謎であった遺伝情報制御の「場」の実相を研究する。得られた成果に関して、領域内外へ情報を発信する。

## 3. 研究の方法

班会議の開催を通して、計画研究や公募研究の研究者など、領域内の研究者の交流を促進する。公開シンポジウムの開催、関連分野の研究会・国際会議の開催を行うことにより、

領域内の研究者が領域内外の研究者と交流するのを促進すると共に、研究成果を発信する。ホームページの開設・公開、ニューズレターの発行を通して、領域内外の研究者へ、関連する分野の最新情報を提供する。技術講習会や研究会などの開催を通して、若手研究者の育成を行う。

## 4. 研究成果

### (1) 研究推進：班会議、領域内勉強会の開催

班会議を各年度1回、合計5回開催した。班会議では、計画研究と公募研究の研究代表者全員が口頭発表を行い、研究内容や手法に関して情報交換を行った。総括班員は、計画研究・公募研究の内容を統括して把握し、総括班会議で議論を行った上で、研究の方向性について評価と助言を各班員に対して行った。特に、新規な共同研究や技術革新の芽を育てることを重視し、班員間の研究サンプルの提供や技術提供、情報提供をアレンジした。班会議には担当学術調査官に参加いただき、助言をいただいた。また、関連分野で傑出した実績と経験をもつ研究者による特別講演を行うことにより、研究領域全体の目標や視野の強化を図った(第1回班会議で吉川研一先生、第4回班会議で菅原正先生にそれぞれ講演をいただいた)。

本領域は様々な手法を専門とする研究者が、様々な生命現象を対象としながら「遺伝情報場」という共通のコンセプトの理解に取り組んだ点が特色である。もともと異分野であった研究者がゴールを共有し、相乗効果を発揮できるように、領域内勉強会を3回開催した。第1回目は、2009年10月20日に「計測技術」を専門とする班員と、それを活かした研究が期待される班員が話題提供をし、共同研究の可能性などについて議論を行った。第2回目は、2011年9月8日に第1回同様「計測技術」をテーマに、後期の公募班員を中心に、議論を行った。第3回目は2011年11月29日に「発生」を対象に研究を行っている班員が話題提供を行い、高次生命現象や疾患の視点から議論を行った。

### (2) 成果発信・研究交流：研究会、国際会議の開催

領域内の研究者が領域内外の研究者と交流するのを促進すると共に、研究成果を発信することを目的に、研究会・国際会議の開催を行った。2011年1月24-26日には、国際シンポジウム「International Symposium on Physicochemical Field for Genetic Activities」を淡路島淡路夢舞台国際会議場で開催した。11人の海外からの講演者を招待し、約120名の参加者を集めて、活発な討論が行われた。この会議に関する Meeting

ReportはAlmouzuni 博士(フランス・キュリー研究所)とHayes 博士(アメリカ・ロチェスター大学)の執筆による、国際誌「Nucleus」2011年7/8月号に掲載された。

国内研究会では、各年度1度ずつ開催される「核ダイナミクス研究会」「染色体ワークショップ」を共催し、関連分野の発展に努めた。また、同じく各年度1度ずつ開催される「定量生物学の会」を支援し、若手研究者による関連分野の研究をサポートした。

(3) 広報・啓蒙: 公開シンポジウムの開催、ホームページの開設・公開、サーキュラーの発行

領域内外の研究者へ、本領域の活動や、関連する分野の最新情報を提供することを目的に、領域ホームページを公開した ([http://www.genofield.osaka-u.ac.jp/pf\\_ga\\_index.html](http://www.genofield.osaka-u.ac.jp/pf_ga_index.html))。本ホームページでは、計画研究、公募研究の紹介や、領域の成果の紹介、各種イベントの紹介などを行っている。また、年1度、サーキュラーを発行し(計5回)、関連分野の研究者に配布し、領域の活動・成果の発信に努めた。

また、一般の国民を対象に、領域の成果を公開するシンポジウム「遺伝情報場: 構築を担う分子のダイナミクスと制御」を2013年1月11日に東京ステーションコンファレンスで開催した。この他、領域での研究成果を新聞などを通じて日本語でも積極的に発信するように班員に周知し、国民への啓蒙に努めた。

(4) 若手研究者の育成: 技術講習会や研究会の開催

毎年2回、大学院生を主に対象とする顕微鏡技術の講習会「細胞生物学ワークショップ」において、本領域総括班の平岡、原口、木村(宏)ら講師を務め、若手研究者に対する技術支援を行った。第8回および第9回核ダイナミクス研究会において、本領域総括班員が講師を務める技術講演ワークショップを開催した。また、毎年一回、定量解析や定量的モデリングなどについて技術公衆を行う「定量生物学の会」チュートリアルを開催支援を行った。本チュートリアルの講演資料は同会のホームページから誰でも閲覧が可能であり、関連分野の研究者から高い評価を得ている。この他、欧州バイオインフォマティクス研究所(EBI)から講師を招き公共データベースに関する講義と、実習を行うEBI Roadshowを共催した(2011年9月12-13日)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計189件)

1. Udagawa K, and Ohyama T. Positions of pluripotency genes and hepatocyte-specific genes in the nucleus before and after mouse ES cell differentiation. *Genet. Mol. Res.* (in press). (査読有)
2. Nozawa RS, Nagao K, Igami K, Shibata S, Shirai N, Nozaki N, Sado T, Kimura H, and Obuse C. (2013) Human inactive X chromosome is compacted through a PRC2-independent SMCHD1-HBIX1 pathway. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 20, 566-573. doi: 10.1038/nsmb.2532. (査読有)
3. Maehara K, Odawara J, Harada A, Yoshimi T, Nagao K, Obuse C, Akashi K, Tachibana T, Sakata T, and Ohkawa Y. (2013) A co-localization model of paired ChIP-seq data using a large ENCODE data set enables comparison of multiple samples. *Nucleic Acids Res.*, 41, 54-62 doi: 10.1093/nar/gks1010. (査読有)
4. Osakabe A, Tachiwana H, Takaku M, Hori T, Obuse C, Kimura H, Fukagawa T, Kurumizaka H. (2013) Vertebrate Spt2 is a novel nucleolar histone chaperone that assists in ribosomal DNA transcription. *J. Cell Sci.*, 126, 1323-1332. doi: 10.1242/jcs.112623. (査読有)
5. Tachiwana H, Miya Y, Shono N, Ohzeki J, Osakabe A, Otake K, Larionov V, Earnshaw WC, Kimura H, Masumoto H, Kurumizaka H. (2013) Nap1 regulates proper CENP-B binding to nucleosomes. *Nucleic Acids Res.*, 5, 2869-2880. doi: 10.1093/nar/gks1464. (査読有)
6. Morozumi Y, Ino R, Takaku M, Hosokawa M, Chuma S, Kurumizaka H. (2012) Human PSF concentrates DNA and stimulates duplex capture in DMC1-mediated homologous pairing. *Nucleic Acids Res.*, 40, 3031-3041. doi: 10.1093/nar/gkr1229. (査読有)
7. Ding D-Q, Okamasa K, Yamane M, Tsutsumi C, Haraguchi T, Yamamoto M, and Hiraoka Y. (2012) Meiosis-specific non-coding RNA mediates robust pairing of homologous chromosomes in meiosis. *Science* 336, 732-736. doi: 10.1126/science.1219518 (査読有)
8. Hirano Y, Hizume K, Kimura H, Takeyasu K, Haraguchi T, Hiraoka Y. (2012) Lamin B receptor recognizes specific

- modifications of histone H4 in heterochromatin formation. *J. Biol. Chem.* 287, 42654–42663. doi: 10.1074/jbc.M112.397950. (査読有)
9. Sato K, Ishiai M, Toda K, Furukoshi S, Osakabe A, Tachiwana H, Takizawa Y, Kagawa W, Kitao H, Dohmae N, Obuse C, Kimura H, Takata M, Kurumizaka H. (2012) Histone chaperone activity of Fanconi anemia proteins, FANCD2 and FANCI, is required for DNA crosslink repair. *EMBO J.*, 31, 3524–3536. doi: 10.1038/emboj.2012.197. (査読有)
  10. Harada A, Okada S, Konno D, Odawara J, Yoshimi T, Yoshimura S, Kumamaru H, Saiwai H, Tsubota T, Kurumizaka H, Akashi K, Tachibana T, Imbalzano AN, Ohkawa Y. (2012) Chd2 interacts with H3.3 to determine myogenic cell fate. *EMBO J.* 31, 2994–3007. doi: 10.1038/emboj.2012.136. (査読有)
  11. Takaku M, Kainuma T, Ishida-Takaku T, Ishigami S, Suzuki H, Tashiro S, van Soest RWM, Nakao Y, Kurumizaka H. (2011) Halenaquinone, a chemical compound that specifically inhibits the secondary DNA binding of RAD51. *Genes Cells*, 6, 427–436. doi: 10.1111/j.1365-2443.2011.01494.x. (査読有)
  12. Tachiwana H, Osakabe A, Shiga T, Miya Y, Kimura H, Kagawa W, Kurumizaka H. (2011) Structures of human nucleosomes containing major histone H3 variants. *Acta Cryst.*, D67, 578–583. doi: 10.1107/S0907444911014818. (査読有)
  13. Hiraoka Y, Maekawa H, Asakawa H, Chikashige Y, Kojidani T, Osakada H, Matsuda A, Haraguchi T. (2011) Inner nuclear membrane protein Imal is dispensable for intranuclear positioning of centromeres. *Genes Cells*, 16, 1000–1011. doi:10.1111/j.1365-2443.2011.01544.x (査読有)
  14. Yamamoto KN, Kobayashi S, Tsuda M, Kurumizaka H, Takata M, Kono K, Jiricny J, Takeda S, Hirota K. (2011) The involvement of SLX4 in interstrand cross-link repair is regulated by the Fanconi anemia pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 6492–6496. doi: 10.1073/pnas.1018487108. (査読有)
  15. Asakawa H, Hiraoka Y, Haraguchi T. (2011) Physical breakdown of the nuclear envelope is not necessary for breaking its barrier function. *Nucleus*, 2, 523–526. doi:10.4161/nucl.2.6.16117 (査読有)
  16. Tachiwana H, Kagawa W, Shiga T, Osakabe A, Miya Y, Saito K, Hayashi-Takanaka Y, Oda T, Sato M, Park S-Y, Kimura H, Kurumizaka H. (2011) Crystal structure of the human centromeric nucleosome containing CENP-A. *Nature*, 476, 232–235. doi: 10.1038/nature10258. (査読有)
  17. Hayashi-Takanaka Y, Yamagata K, Wakayama T, Stasevich TJ, Kainuma T, Tsurimoto T, Tachibana M, Shinkai Y, Kurumizaka H, Nozaki N, and Kimura H. (2011) Tracking epigenetic histone modifications in single cells using Fab-based live endogenous modification labeling. *Nucleic Acids Res* 39, 6475–6488. doi: 10.1093/nar/gkr343. (査読有)
  18. Nozawa R, Nagao K, Masuda H, Iwasaki O, Hirota T, Nozaki N, Kimura H. and Obuse C. (2010) Human POGZ modulates dissociation of HPLalpha from mitotic chromosome arms through Aurora B activation. *Nat. Cell Biol.*, 12, 719–727. doi: 10.1038/ncb2075. (査読有)
  19. Tachiwana H, Kagawa W, Osakabe A, Kawaguchi K, Shiga T, Hayashi-Takanaka Y, Kimura H, and Kurumizaka H. (2010) Structural basis of instability of the nucleosome containing a testis-specific histone variant, human H3T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107, 10454–10459. doi: 10.1073/pnas.1003064107. (査読有)
  20. Osakabe A, Tachiwana H, Matsunaga T, Shiga T, Nozawa R, Obuse C, and Kurumizaka H. (2010). Nucleosome formation activity of human sNASP. *J. Biol. Chem.*, 285, 11913–11921. doi: 10.1074/jbc.M109.083238. (査読有)
  21. Saito K, Kagawa W, Suzuki T, Suzuki H, Yokoyama S, Saitoh H, Tashiro S, Dohmae N, and Kurumizaka H. (2010) The putative nuclear localization signal of the human RAD52 protein is a potential sumoylation site. *J. Biochem.*, 147, 833–842. doi: 10.1093/jb/mvq020. (査読有)
  22. Takizawa Y, Qing Y, Takaku M, Ishida T, Morozumi Y, Tsujita T, Kogame T, Hirota K, Takahashi M, Shibata T, Kurumizaka H, and Takeda S. (2010) GEMIN2 promotes accumulation of RAD51 at double-strand breaks in homologous recombination. *Nucleic Acids Res.*, 38,

- 5059-5074. doi:10.1093/nar/gkq271.  
(査読有)
23. Tanase J, Morohashi N, Fujita M, Nishikawa J, Shimizu M, and Ohyama T. (2010) Highly efficient chromatin transcription induced by superhelically curved DNA segments: the underlying mechanism revealed by a yeast system. *Biochemistry*, 49, 2351-2358. doi: 10.1021/bi901950w. (査読有)
  24. Chikashige Y, Yamane M, Okamasa K, Tsutsumi C, Kojidani T, Sato M, Haraguchi T, Hiraoka Y. (2009) Membrane proteins Bqt3 and Bqt4 anchor telomeres to the nuclear envelope to ensure chromosomal bouquet formation. *J. Cell Biol.*, 187, 413-427. doi: 10.1083/jcb.200902122. (査読有)
  25. Hiraoka Y. and Dernburg A. (2009) The SUN rises on meiotic chromosome dynamics. *Dev. Cell*, 17, 598-605. doi: 10.1016/j.devcel.2009.10.014. (査読有)
  26. Hara Y, and Kimura A. (2009) Cell size-dependent spindle elongation in the *Caenorhabditis elegans* early embryo. *Curr. Biol.*, 19, 1549-1554. doi: 10.1016/j.cub.2009.07.050. (査読有)

[学会発表] (計 712 件)

1. Hiraoka Y., Chikashige Y, Haraguchi T. The Cell Nucleus: A Physicochemical Field for Genetic Activities of the Chromosome. International Symposium on the Physicochemical Field for Genetic Activities (Jan. 26, 2011) Awaji Yumebutai International Conference Center, Japan (招待講演)
2. Ohyama T., Kimura H, Nishikawa J, Shimooka Y, Arakawa J, Seki M, Miura O, Sugiyama S, Yamada S. Structure of yeast interphase chromosomes and the genome folding principle. International Symposium on the Physicochemical Field for Genetic Activities (Jan. 24, 2011) Awaji Yumebutai International Conference Center, Japan
3. Tokunaga M., Sakata-Sogawa K. Dynamics of proteins in the nucleus by single molecule analysis. "International Symposium on the Physicochemical Field for Genetic Activities" (Jan 24-26, 2011, Awaji, Hyogo, Japan) Awaji Yumebutai International

- Conference Center, Japan (招待講演)
4. Kurumizaka H. Atomic Resolution Structures of the Human Nucleosomes Containing Histone Variants. International Symposium of the Physicochemical Field for Genetic Activities (Jan. 25, 2011) Awaji Yumebutai International Conference Center, Japan (招待講演)
  5. Obuse C. Proteomic Approach Identification and Characterization Heterochromatic HP1-binding Proteins. International Symposium Physicochemical Field for Genetic Activities (Jan. 25, 2011) Awaji Yumebutai International Conference Center, Japan
  6. Suemori H. Changes Expression Of Chromatin Modification Factors During The Early Embryonic Germ Layer Determination. International Symposium Physicochemical Field for Genetic Activities (Jan. 25, 2011) Awaji Yumebutai International Conference Center, Japan
  7. Kimura A. Size-dependency/independency in the spatial organization of the cell: nuclear positioning and chromosome dynamics in *C. elegans* embryos. International Symposium Physicochemical Field for Genetic Activities (Jan. 24, 2011) Awaji Yumebutai International Conference Center, Japan (招待講演)

[図書] (計 24 件)

1. 平岡 泰 (2009) 遺伝情報の時空間場の理解に向けて. *実験医学 増刊 細胞核-遺伝情報制御と疾患* 27, 2708-2714. 羊土社

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

① 名称: 顕微鏡システム

発明者: 宮脇成礼、徳永万喜洋、十川久美子、江部康平、堀博文

権利者: オリンパスソフトウェアテクノロジー(株)、東京大学、(独)理化学研究所

種類: 特許権

番号: 特願 2010-145571

出願年月日: 2010年6月25日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

[http://www.genofield.osaka-u.ac.jp/pfga\\_index.html](http://www.genofield.osaka-u.ac.jp/pfga_index.html)

## 報道発表

### (1) 平岡泰

①産経新聞朝刊1面電子透かし(東日本管内)、2012年5月16日「遺伝情報組み換えメカニズムの解明に大きな前進」MSNトピックス(電子版):以下に同様の報道  
神戸新聞2012年5月11日、日刊工業新聞2012年5月11日、日経産業新聞2012年5月11日、科学新聞2012年5月18日

### (2) 胡桃坂仁志

①日本経済新聞、2010年5月25日「不妊・がん関与?変異体 早大 たんぱく質構造解明」:以下に同様の報道  
日刊工業新聞2010年5月25日、化学工業日報2010年5月26日、日経産業新聞2010年5月27日、日刊工業新聞2010年5月28日、科学新聞2010年6月4日  
②日本経済新聞、2011年7月13日「ヒト染色体の中心構造を詳細に解明 早大教授ら」:以下に同様の報道  
日経産業新聞2011年7月12日、化学工業日報2010年7月11日  
③日刊工業新聞、2012年7月25日「がん化抑制因子特定 遺伝子の修復機能解明 早大」:以下に同様の報道  
化学工業日報、2012年7月25日

### (3) 小布施力史

①北海道医療新聞、2010年7月2日「POGZがオーロラBを制御」  
②北海道新聞、2013年4月1日「(性染色体の仕組み解明 iPS細胞作製に期待):以下に同様の報道  
北海道医療新聞2013年4月5日

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

平岡 泰 (HIRAOKA YASUSHI)  
大阪大学・生命機能研究科・教授  
研究者番号:10359078

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

大山 隆 (OHYAMA TAKASHI)  
早稲田大学・教育・総合科学学術院・教授  
研究者番号:60268513  
徳永万喜洋 (TOKUNAGA MAKIO)  
東京工業大学・生命理工学研究科・教授  
研究者番号:00192659

胡桃坂仁志 (KURUMIZAKA HITOSHI)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号:80300870

小布施力史 (OBUSE CHIKASHI)

北海道大学・先端生命科学研究院・教授

研究者番号:00273855

末盛 博文 (SUEMORI HIROFUMI)

京都大学・再生医科学研究所・准教授

研究者番号:90261198

木村 暁 (KIMURA AKATSUKI)

国立遺伝学研究所 構造遺伝学研究センター・准教授

研究者番号:10365447