

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：12608

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2012～2016

課題番号：24118001

研究課題名(和文)「転写サイクル」領域の総括

研究課題名(英文)Promotion of the Transcription Cycle Area

研究代表者

山口 雄輝(YAMAGUCHI, Yuki)

東京工業大学・生命理工学院・教授

研究者番号：50345360

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 91,800,000円

研究成果の概要(和文)：転写サイクル領域では「高精細アプローチ」によって、これまでバラバラに進められてきた転写の各階層・各段階の研究を統合し、転写制御の全体像を定量的に明らかにすることを目指している。総括班では本領域の目標達成を支援するため、計画に従って以下の活動を行った。先端的技術の領域内共同利用システムの構築と運用。領域内外の連携推進。若手研究者支援。広報活動。

研究成果の概要(英文)：The goal of the Transcription Cycle Area is to gain an integrative perspective on multiple steps and layers of transcription using “high-resolution approaches,” in which leading edge technology and computational science are combined with conventional methodology. To facilitate research activity of the area toward this goal, the following support programs were conducted as planned: (1) Establishment and management of the Transcription Cycle Core Facility. (2) Promotion of cooperation within the Area and with outside groups. (3) Support of young researchers. (4) Public relations.

研究分野：分子生物学

キーワード：転写サイクル 遺伝子 発現制御 生体生命情報学 分子認識 1分子計測

1. 研究開始当初の背景

本新学術領域の目的は『転写サイクル』の制御機構を明らかにし、その知見を高次生命現象の理解へとつなげることである。本領域で我々は、転写サイクルという新規概念を導入し、“高精細アプローチ”によって、これまで独立に進められてきた転写の各ステップの研究を統合し、転写制御の全体像を定量的に明らかにしたい。さらに、個々の遺伝子の転写サイクルが積み重なってできる細胞レベルあるいは個体レベルの転写サイクルを高次生命現象と結びつけ、その理解を深めたい。これらを達成するには (i) 先端的技术の開発・導入、(ii) ウェットとドライ(情報科学・計算科学)の融合、の2つが欠かせない。

2. 研究の目的

本領域では総括班が主体となって、生細胞1分子イメージングや動的構造解析、次世代シーケンサーを用いたChIP-seqやRNA-seq解析等を実施する国内拠点(共同利用施設)を立ち上げ、既存の研究アプローチ、先端的技术、情報・計算科学を3本柱とした「高精細アプローチ」で、転写サイクル研究を推進する。総括班が担う研究支援活動を以下に列挙する。

- (1) 先端的技术の領域内共同利用システムの構築と運用
- (2) 領域内外の連携推進
- (3) 若手研究者支援
- (4) 広報活動

3. 研究の方法

総括班は領域代表者を務める山口の下、他の6名の計画研究代表者が分担者として入り、総括班の種々の活動を支援する。さらに、4名の著名な研究者が研究協力者として総括班のみに参加し、本領域の評価と助言を行う。

4. 研究成果

(1) 先端的技术の領域内共同利用システムの構築と運用

先端的技术を開発・導入することは本領域の核心であり、その媒体となるのは領域内共同利用システムである。同システムを構築するため、平成24年度に以下の装置—X線解析システム、次世代シーケンサー、1分子観察用蛍光顕微鏡システム—を総括班の予算で導入した(図1)。

生体分子X線解析システム R-AXIS VII/VariMax HF 一式 27,877,500円、設置場所：横浜市大(緒方班)

Life Technologies Ion Proton シーケンサー 一式 18,699,975円、設置場所：横浜市大(松本班)

オリンパス 電動倒立型2ポート蛍光顕微鏡システム、および、浜松ホトニクス 背面照射型電子増倍カメラシステム 一式 8,999,917円、設置場所：東工大(十川班)

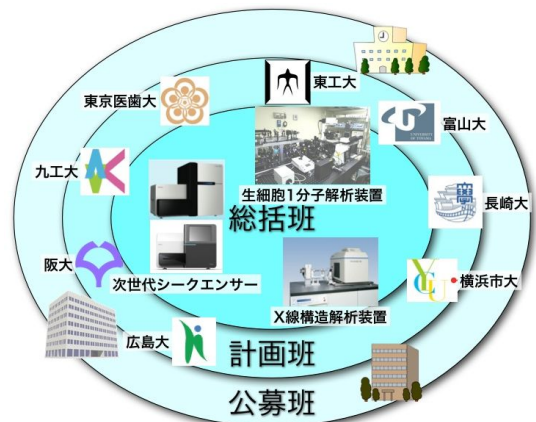


図1. 領域内共同利用システムの概要

それぞれの技術に精通している計画班の緒方、松本、十川が各装置の管理責任者となって平成24年度内に装置の立ち上げを行なった。平成25年度には領域内共同利用システムの運用ルールを策定し、同システムの運用を開始した。運用は、1分子蛍光顕微鏡と構造解析用装置に関しては、技術的困難さに鑑み、担当研究室との共同研究ベースで装置利用を進めることとした。一方、次世代シーケンサーについては希望研究室が予約をとった上で自由に利用できるようにした。

これらの装置は転写サイクル領域の班員を主な利用者とし、余裕があれば各装置の管理責任者の判断で領域外の研究者も利用できることとした。利用に際して消耗品類は利用者が負担し、装置の保守等の費用は総括班の予算で負担することとした。領域内共同利用システムが活かされた研究の一部を以下に示す。

【生体分子X線解析システム】

- ・緒方(計画班員)と中村(計画班員)の共同研究
- ・緒方(計画班員)と松本(計画班員)の共同研究
- ・緒方(計画班員)と太田(公募班員)の共同研究
- ・緒方(計画班員)と平田(公募班員)の共同研究

【次世代シーケンサー】

- ・山口(計画班員)と藤井(聡)(計画班員)の共同研究
- ・田村(計画班員)と藤井(聡)(計画班員)の共同研究

【蛍光顕微鏡システム】

- ・十川(計画班員)と山口(計画班員)の共同研究
- ・十川(計画班員)と緒方(計画班員)の共同研究
- ・十川(計画班員)と大熊(計画班員)の共同研究
- ・十川(計画班員)と原田(公募班員)の共同研究
- ・十川(計画班員)とスタセビッチ(公募班員)の共同研究

(2) 領域内外の連携推進

本領域は異なる専門性をもった班員から構成されており、班員間の融合が領域の目標達成には欠かせない。総括班では以下の取り組みを通じて領域内のみならず領域外の研究者との連携を推進してきた。

班会議の開催。年1回、8月頃に総括班会議を兼ねた全体班会議を3日間(初年度のみ2日間)の合宿形式で開催した(図2)。領域の最も重要なイベントであり、口頭発表に加えてポスターセッションも行うことで領域内の若手研究者に発表の機会を与えた。



図2. 平成26年度班会議の参加者(2014.8.5)

国際シンポジウムならびに転写サイクルセミナーの開催。平成26年度と28年度に、それぞれ国際シンポジウムを都内で開催した。平成26年度にはラスカー賞受賞者のRobert G. Roeder博士(Rockefeller大)らを招聘し、当該研究分野で注目を集めた。さらに毎年、外国人研究者を2名程度招聘して、国内数カ所ですべて「転写サイクルセミナー」を開催した。これらのイベント開催を通じて領域内の研究成果を国内外に発信するとともに、最新の研究成果を共有し、かつ、人的交流を深めた。

トレーニングワークショップの開催。先端的技術の導入やウェットとドライの融合が領域の目標達成に欠かせない。しかし先端的技術や計算科学は一般のウェット系研究者にはなじみが薄い。異分野融合を果たすため、班員ならびに関係者を対象としたトレーニングワークショップ(TWS)を不定期に開催してきた(図3)。以下に開催の概要を記す。いずれも実技や演習に多くの時間が割かれ、よく練られた講習内容だったと参加者から好評だった。

- ・第1回TWS:1分子イメージング講習会
オーガナイザー:十川(計画班員)
日程:2013年12月17~18日
場所:東京工業大学すずかけ台キャンパス
- ・第2回TWS:ChIP-seqデータ解析講習会
オーガナイザー:藤井(聡)(計画班員)
日程:2014年3月6~7日
場所:九州工業大学飯塚キャンパス
- ・第3回TWS:初級者向けインフォマティクス講習会
オーガナイザー:村谷(公募班員)
日程:2015年11月14~15日
場所:筑波大学筑波キャンパス



図3. 第3回TWSの様相(2015.11.14)

その他の会議開催支援。関連分野の会議、具体的には日本遺伝学会や染色体ワークショップ・核ダイナミクス研究会が主催する会議に共催し、旅費等を支援するとともに班員の参加を促すことで、領域内外の研究交流を促進した。

(3) 若手研究者支援

総括班では以下で述べる2つの若手研究者支援活動を行ってきた。

冬の若手ワークショップ開催。班会議での発表はPIが中心となるので、班会議とは別に若手主体の「冬の若手ワークショップ」を年1回、1~2月に3日間の日程で開催し、大学院生から助教クラスを中心に口頭発表とポスター発表の機会を提供してきた(図4)。冬の若手ワークショップは班の枠を超えて国内の転写・クロマチン研究者の情報交換の場とすべく、任意団体の転写研究会ならびに新学術領域「転写代謝システム」との共催で実施してきた。



図4. 冬の若手ワークショップ2016の様相(2016.2.5)

若手海外派遣。総括班では領域内の若手研究者に対する「若手海外派遣」も行なってきた。これは、若手研究者が海外の学会に参加し発表するための海外旅費と学会参加費を、領域内公募を経て総括班経費からサポートするものである。帰国後はレポートを提出してもらい、領域ニュースレターに掲載した。

(4) 広報活動

本領域の活動を研究者のみならず一般の国民に知らしめるべく、平成24年度に領域

ウェブサイト (<http://transcriptioncycle.org>) を立ち上げ、広報活動を行ってきた (図 5)。さらに年 1 回、活動報告としてニュースレターを作成、刊行してきた (図 6)。



図 5. 転写サイクル領域トップページ



図 6. 転写サイクルニュースレター Vol. 3 の表紙 (2015 年 12 月刊行)

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 203 件) 以下の 17 件はすべて査読有

- Biallelic mutations in the 3' exonuclease TOE1 cause pontocerebellar hypoplasia and uncover a role in snRNA processing. Lardelli RM, Ogata K, et al. *Nat Genet.* 2017 Mar;49(3):457-464. doi: 10.1038/ng.3762.
- Biallelic mutations in MYPN, encoding Myopalladin, are associated with childhood-onset, slowly progressive nemaline myopathy. Miyatake S, Matsumoto N, et al. *Am J Hum Genet.* 2017 Jan 5;100(1):169-178. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.11.017.
- SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. Narumi S, Matsumoto N, et al. *Nat Genet.* 2016 Jul;48(7):792-7. doi: 10.1038/ng.3569.
- Haem-dependent dimerization of PGRMC1/Sigma-2 receptor facilitates cancer proliferation and chemoresistance. Kabe Y, Yamaguchi Y, et al. *Nat Commun.* 2016 Mar 18;7:11030. doi: 10.1038/ncomms11030.
- Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). Klionsky DJ, Matsumoto N, et al. *Autophagy.* 2016;12(1):1-222. doi: 10.1080/15548627.2015.1100356
- Clinical exome sequencing in neurology practice. Miyatake S, Matsumoto N. *Nat Rev Neurol.* 2014 Dec;10(12):676-8. doi: 10.1038/nrneurol.2014.213.
- Regulation of RNA polymerase II activation by histone acetylation in single living cells. Stasevich TJ, Sakata-Sogawa K, et al. *Nature.* 2014 Dec 11;516(7530):272-5. doi: 10.1038/nature13714.
- The specification and global reprogramming of histone epigenetic marks during gamete formation and early embryo development in *C. elegans*. Samson M, Jow MM, Wong CC, Fitzpatrick C, Aslanian A, Saucedo I, Estrada R, Ito T, Park SK, Yates JR 3rd, Chu DS. *PLoS Genet.* 2014 Oct 9;10(10):e1004588. doi: 10.1371/journal.pgen.1004588.
- DELLAs function as coactivators of GAI-ASSOCIATED FACTOR1 in regulation of gibberellin homeostasis and signaling in *Arabidopsis*. Fukazawa J, Teramura H, Murakoshi S, Nasuno K, Nishida N, Ito T, Yoshida M, Kamiya Y, Yamaguchi S, Takahashi Y. *Plant Cell.* 2014 Jul;26(7):2920-38. doi: 10.1105/tpc.114.125690.
- De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siris syndrome. Tsurusaki Y, Matsumoto N, et al. *Nat Commun.* 2014 Jun 2;5:4011. doi: 10.1038/ncomms5011.

DSIF and NELF interact with Integrator to specify the correct post-transcriptional fate of snRNA genes. Yamamoto J, Hagiwara Y, Chiba K, Isobe T, Narita T, Handa H, Yamaguchi Y. *Nat Commun*. 2014 Jun 27;5:4263. doi: 10.1038/ncomms5263. Expanding the phenotypic spectrum of TUBB4A-associated hypomyelinating leukoencephalopathies. Miyatake S, Matsumoto N, et al. *Neurology*. 2014 Jun 17;82(24):2230-7. doi: 10.1212/WNL.0000000000000535. Whole genome sequencing in patients with retinitis pigmentosa reveals pathogenic DNA structural changes and NEK2 as a new disease gene. Nishiguchi KM, Matsumoto N, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Oct 1;110(40):16139-44. doi: 10.1073/pnas.1308243110. Essential role of the IRF8-KLF4 transcription factor cascade in murine monocyte differentiation. Kurotaki D, Matsumoto N, Tamura T, et al. *Blood*. 2013 Mar 7;121(10):1839-49. doi: 10.1182/blood-2012-06-437863. De novo mutations in the autophagy gene WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. Saito H, Matsumoto N, et al. *Nat Genet*. 2013 Apr;45(4):445-9. doi: 10.1038/ng.2562. DSIF restricts NF- κ B signaling by coordinating elongation with mRNA processing of negative feedback genes. Diamant G, Amir-Zilberstein L, Yamaguchi Y, Handa H, Dikstein R. *Cell Rep*. 2012 Oct 25;2(4):722-31. doi: 10.1016/j.celrep.2012.08.041. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. Tsurusaki Y, Matsumoto N, et al. *Nat Genet*. 2012 Mar 18;44(4):376-8. doi: 10.1038/ng.2219.

〔学会発表〕(計 312 件)

Shina M, Baba S, Uchiyama A, Okada C, Tanaka T, Ikeda K, Kawakita S, Matsuzaki T, Komatsu H, Hosoda M, Ogata K. Search for anti-leukemic drugs targeting the transcription factor Runx1 by INTENDD. The 137th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, 3rd International Symposium for Medical Sciences (招待講演), 2017 年 3 月 24~25 日, 仙台国際センター・東北大学川内北キャンパス (宮城県仙台市)
Zukeran A, Yamamoto J, Yamaguchi Y. How Pol II termination and 3' processing site are precisely determined in higher eukaryotes. 第 39 回日本分子生物学会年会 (招待講演),

2016 年 11 月 30 日~12 月 2 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
Nakamura H. Computational approaches to coupled folding and binding in protein-protein interactions. The 11th International Symposium of the Protein Society of Thailand (招待講演), 2016 年 8 月 3 日, バンコク (タイ)
Matsumoto N. Rare variants in human diseases. International Symposium on Genomic Medicine 2016 (招待講演), 2016 年 6 月 24 日, ソウル (韓国)
Nakamura H. A specific interaction among many fuzzy complexes regulated by phosphorylation: Molecular simulation approach. RSC/IPR Joint Symposium on Protein Structure and Function (招待講演), 2015 年 11 月 14 日, キャンベラ (オーストラリア)
Yamaguchi Y, Yamamoto J. Regulatory mechanisms for Pol II termination site and 3' processing pathways in higher eukaryotes. CSHL Meeting on the Mechanisms of Eukaryotic Transcription, 2015 年 8 月 27 日, コールドスプリングハーバー (アメリカ)
土川久美子, 伊藤由馬, 深川暁宏, 原田昌彦, 木村宏, 徳永万喜洋. Studies of dynamic chromatin structure and function to understand fundamentals of life. 第 52 回日本生物物理学会年会 (招待講演), 2014 年 9 月 25 日~27 日, 札幌コンベンションセンター (北海道札幌市)
Mizusaki H, Aihara H, Ito T. Histone H2A Thr 120 phosphorylation results in cancer via up regulation of Cyclin D1. CSHL Meeting on Epigenetics and Chromatin, 2014 年 9 月 10 日, コールドスプリングハーバー (アメリカ)
松本直通. 次世代シーケンサーを用いた疾患ゲノム解析: 現状と限界. 第 22 回発達腎研究会 (招待講演), 2013 年 9 月 13 日, 高槻市生涯学習センター (大阪府高槻市)
Matsumoto N. Mendelian exome analysis. The 10th International Workshop on Advanced Genomics (招待講演), 2013 年 5 月 21 日, 国立情報学研究所 (東京都千代田区)

〔図書〕(計 10 件)

山口雄輝, 成田央: 基礎からしっかり学ぶ生化学, 羊土社, 2014 年, 245 ページ

〔産業財産権〕

出願状況 (計 4 件)

名称: 重度の知的障害及び運動発達遅滞を伴う難治性てんかんの検出方法
発明者: 松本直通・才津浩智
利権者: 横浜市立大学
種類: 特許
番号: PCT/JP2014/065217

出願年月日:2014年6月9日
国内外の別:外国

佐藤 文俊 (SATO, Fumitoshi)
東京大学・教授

取得状況 (計0件)

〔その他〕

<http://transcriptioncycle.org>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口 雄輝 (YAMAGUCHI, Yuki)
東京工業大学・生命理工学院・教授
研究者番号:50345360

(2) 研究分担者

伊藤 敬 (ITO, Takashi)
長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号:90306275

高橋 陽介 (TAKAHASHI, Yohsuke)
広島大学・大学院理学研究科・教授
研究者番号:90183855

緒方 一博 (OGATA, Kazuhiro)
横浜市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号:90260330

十川 久美子 (SOGAWA, Kumiko)
東京工業大学・生命理工学院・准教授
研究者番号:20291073

松本 直通 (MATSUMOTO, Naomichi)
横浜市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号:80325638

中村 春木 (NAKAMURA, Haruki)
大阪大学・蛋白質研究所・教授
研究者番号:80134485

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

石井 俊輔 (ISHI, Shunsuke)
理化学研究所・主任研究員

田中 亀代次 (TANAKA, Kiyoji)
大阪大学・教授
(平成24~26年度)

広瀬 進 (HIROSE, Susumu)
国立遺伝学研究所・教授
(平成27~28年度)

塩見 春彦 (SHIOMI, Haruhiko)
慶応義塾大学・教授