

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： DNA のクラスター形成による転写制御の物理

2. 個人研究者名

山本 哲也（北海道大学創成研究機構化学反応創成研究拠点 特任准教授）

3. 事後評価結果

真核生物のゲノムは 10k-1Mb 程度の長さのループを形成しており、それはコヒーシンのループ押し出し運動により形成されることが示唆されている。本研究では、ループ押し出し運動を考慮に入れ、高分子のダイナミクス理論を拡張することにより DNA の運動を扱い、さらに、ソフトマターの自己組織化の物理を拡張して転写凝集体を扱うことにより、スーパーエンハンサーの形成する構造とコヒーシンによる転写制御機構の理論的モデルを構築する研究が行われた。研究課題は、(1) 転写凝集体表面の DNA 運動のモデル構築、(2) 転写凝集体の形成機構の理論的解析、(3) 転写凝集体の大きさの制御に関するモデル、そして、(4) 転写凝集体表面の DNA ループ押し出しによる転写制御機構の解析の 4 つに分けられる。(1) については、溶液中で自由拡散している DNA と界面に束縛されている DNA の運動の違いを明らかにした。(2) については、転写凝集体を含む核内構造体形成の基礎理論と類似系であるパラスペックルの形成機構の理論を構築することに成功した。(3) に関しては、転写凝集体界面の DNA が発生する面内圧力がループ押し出しのダイナミクスにどのように依存するか理論的に解析し、コヒーシンが存在する時にスーパーエンハンサーの間の接触頻度が低くなることはループ押し出しによって凝集体が成長することが原因であるとのモデルを提唱した。(4) については、転写装置は転写凝集体に局在しているため、標的遺伝子が凝集体内の転写因子にアクセスする過程が転写ダイナミクスを制限するとの考えに基づき、ループ押し出し活性の高低がアクセス率を決めることを明らかにした。いずれも高分子理論物理学/ソフトマター理論物理学と分子生物学を融合した極めて独創的な研究成果であり、今後、遺伝子発現制御機構研究の広い範囲にインパクトを与える重要な研究である。したがって、研究目的は十分に達成できたと評価する。

本研究課題で得られた成果は、転写凝集体内及び表面における DNA の振る舞いを理論的に提唱しただけに留まらず、分子生物学研究者との共同研究を通して、実際、実験的に検証することでまったく新しい研究領域を切り拓く試みである。近年、転写研究、特に核内凝集体と関連させたエンハンサー・スーパーエンハンサー研究は盛んに行われているが、このような理論物理学と分子生物学を融合させ新しい研究領域を開拓している研究者は世界的に見ても稀であり、真にユニークである。

研究期間中に多くの実験生物学・分子生物学分野の研究者と交流することで、理論物理学領域に留まらず、構築したモデルを実験的に検証するための共同研究を積極的に推進したことは、本領域にとっても全体のレベルの向上に大きく寄与した。研究成果も着実に論文化しており、しかも、最近では EMBO Journal や NAR などの分子生物学分野のジャーナルにも発表している。本研究者は国内外の研究者と良好・良質な共同研究を進めており、その過程で、物理学と生物学が融合した新しい研究分野の創生が期待される。