

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： ゲノム三次元構造とゲノム機能をつなぐハブ構造構築

2. 個人研究者名

西山 朋子（京都大学大学院理学研究科 教授）

3. 事後評価結果

本研究では、ゲノムのループドメイン形成の動的なメカニズムを、コヒーシ複合体に着目して一分子レベルで解析し明らかにした。コヒーシはリング状のタンパク質複合体で、これまでの研究から、DNA複製に依存した姉妹染色分体間接着に必須であることが知られている。同時に、TAD (Topologically associated domain) をはじめとしたゲノム高次構造の形成に必要であり、実際にいくつかの遺伝子座ではプロモーターとエンハンサーを近接させることで転写を活性化していることが知られている。研究課題は(1)顕微鏡下におけるDNAループ形成再構成系および一分子観察系の構築、(2)細胞内におけるコヒーシ構造変化の役割、(3)DNAループ形成に必要なコヒーシ複合体の構造的特徴の解明、(4)コヒーシ類似複合体コンデンシンとのループ形成メカニズムの比較、(5)DNA高次構造形成モジュールとしての応用の5つに分けられる。本研究の結果、コヒーシのloop extrusionにおける基礎的な生化学的・物理化学的・構造生物学的メカニズムの理解を深めた。一つ一つの現象について、豊富な関連知識・情報をもとに丁寧に考察しており、緻密な実験デザインでコヒーシの分子機構を明らかにした素晴らしい研究である。開発した系を利用することでloop extrusionとtransの機構を見分ける機構が理解できるとより素晴らしい。また、コンデンシンの研究も平行して進めており、コヒーシとコンデンシンの機能的類似性と相違を明確にしていくことで、新しい分野を切り拓いていくことが期待できる。

研究期間中に多くの研究者と活発に交流することで、関連分野のリーダーとしてのネットワークの中核を築いたものと思われる。実際、すでに学術変革領域研究(A)の領域代表として活躍している。

本研究では主に、ゲノム高次構造の一つの構成単位である「DNAループ構造」が形成される仕組みを、SMCタンパク質複合体であるコヒーシやコンデンシンの機能と結びつけて明らかにした。今後、SMCタンパク質複合体に依存しない高次ゲノム構造の形成メカニズムやコヒーシの必須機能である姉妹染色分体間接着メカニズムとの相違点についての解明等、ゲノム高次構造形成メカニズムの包括的な理解が深まることが期待される。また、本研究の成果は、ヒトを含む高等真核生物の複雑な染色体構造を人為的に合成するために必要な「ゲノム高次構造化エレメント」の開発につながるものであり、医療応用に直結する次世代の人工ゲノム合成プロジェクトに貢献するものと期待される。

(2023年6月追記)

本研究者は研究期間中にライフイベントにより研究中断したため、2023年5月まで6週間の研究期間延長を行った。生活と研究のバランスを上手く取り、異動による新たな研究環境の立ち上げも適切に進めているように見受けられる。色々な意味で新しい環境で新しい分野に挑戦する時が来たように思われる。研究は順調に進んでおり、今後も細部にこだわりすぎず大きな問い(ロードマップ)を設定することを期待する。