

## ERATO 胡桃坂クロマチンアトラスプロジェクト中間評価概要書

【研究総括】胡桃坂 仁志（東京大学定量生命科学研究所 教授）

【評価委員】（敬称略、五十音順）

上村 みどり（CBI 研究機構量子構造生命科学研究所 所長）

佐瀬 英俊（沖縄科学技術大学院大学植物エピジェネティクスユニット 教授）

杉本 亜砂子（副委員長；東北大学大学院生命科学研究科 教授）

成田 哲博（名古屋大学大学院理学研究科 准教授）

林 克彦（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

米田 悦啓（委員長；一般財団法人阪大微生物病研究会 理事）

Kerstin Bystricky（University of Toulouse 教授）

【プロジェクトの概要】

真核生物では、ゲノム DNA とタンパク質が結合した超分子複合体「クロマチン」が細胞核内に折りたたまれており、このクロマチンの折りたたみ構造の違いによって遺伝子発現が制御されている。特にヒトにおけるクロマチン構造の破綻は、がん、生活習慣病、精神疾患、不妊、さらには胚発生異常による流産、骨格形成不全などの先天的疾患など、様々な疾患の原因と考えられている。本研究プロジェクトでは、細胞核内の空間情報を含むクロマチン高次構造地図を「クロマチンアトラス」と定義し、クライオ電子顕微鏡（クライオ EM）技術を軸に網羅的にクロマチン構造を明らかにすることで、遺伝子制御機能や疾患の発症機序の解明に迫ることを目指している。

【研究プロジェクト（領域）の設定および運営に対して】

クロマチン高次構造とそのダイナミクスを包括的に明らかにしようとする本研究プロジェクトは、細胞の持つ潜在能力を理解するための一歩となる挑戦的な研究であり、そのための技術開発を含め生命科学における大きな波及効果が見込まれる。プロジェクト開始段階では「クロマチンアトラス」という構想を達成するための具体的な計画が十分共有されていない印象もあったが、4年目を迎えプロジェクト内で方向性が描けてきていると評価できる。また、胡桃坂研究総括の強いリーダーシップのもと、構造生物学、有機合成化学、発生生物学の連携により築かれた研究体制は、創造的かつ合目的的であり、当初の予想を超えて多くの成果が挙げられている。日常的に議論を繰り返し、問題点の洗い出しとその解消のサイクルが極めてよく回っていると思われ、国内外の研究者との連携も活発に進められている点も当該分野の発展に大きく貢献していると評価できる。今後、クロマチン構造と疾患との関係を解明していくために、臨床医等との新たなコラボレーションも期待したい。

【研究の達成状況および得られた研究成果】

クロマチンの一次構造（ヌクレオソーム）について特に大きな成果を挙げており、Science や Nature Communications など一流の国際学術誌にて発表済みである。特に、自然免疫の主要なファクターである cGAS とヌクレオソームの相互作用、転写伸長時の RNA ポリメラーゼ II によるヌクレオソームの構造変化、リンカーヒストン（H1）の RNA ポリメラーゼ II への作用など、いずれも細胞分化やがん化などに深く関わるクロマチン構造の詳細を明らかにした。本研究プロジェクトにおけるクライオ EM 計測技術の進展およびクロマチンの再構成技術の確立に伴って、これまで見ることはできなかった転写中の反応中間体を高解像度で観察することに成功している点は、生物学の大きな課題を解き明かす極めて重要な功績として高く評価できる。また、ヌクレオソームは 4 種類のヒストン（H2A、H2B、H3、H4）の 2 分子ずつから形成される 8 量体とそれに巻き付く DNA という均一な構造体と考えられていたが、ヒストン H3 と H4 の 2 種類のみから成るヌクレオソーム様構造体（H3-H4 オクタソーム）を発見しており、従来の常識を覆す

ような構造も着実に解析できている。技術開発については、Specific Component Preparative cryo-EM (SCoPE) 法が成功したことはグループ連携による大きな成果と言え、SCoPE 法により必要となる試料量が 1/10 となったことで、細胞から抽出したクロマチンの構造解析も加速することが期待できる。他方、in vivo におけるクロマチンの二次構造、三次構造については技術的な制約も大きいことからまだ目立った成果は得られていないが、精子形成過程におけるクロマチン変化の解析に関して新規の技術開発や新たな試みが既に実施されており、今後、クロマチン高次構造と機能との相関が得られてくることが期待される。合わせて試料作成や位相板を用いたコントラスト増強等の工夫によって、テンプレートマッチングを行えるレベルの分解能を達成することが望まれる。また、クライオ蛍光顕微鏡の東京大学への移設が完了して、既にデータ取得が始まっており、クライオ EM との相乗効果により研究がさらに進展していくことも期待したい。

#### 【研究成果の科学技術、社会・経済への貢献】

研究成果はトップレベルの国際学術誌に複数の論文が発表されているとともに、第一級の教科書である“Molecular Biology of the Cell”に掲載されており、まさに教科書を書き換える成果が挙げられているという点で、革新的な科学技術の発展に貢献しつつある。cGAS による自己／非自己 DNA の認識メカニズムについて構造的に明確化したことや、RNA ポリメラーゼ II およびヒストンシャペロンである FACT (facilitates chromatin transcription) の機能的な役割について高解像で明らかにした成果は、国際的にも特に評価が高い。また、クライオ EM 測定や SCoPE 法など新たな技術開発は、クロマチン構造解析以外への波及効果も期待できる。

社会・経済的な貢献については、これまでに得られているクロマチン構造解析の成果はあらゆる真核生物に通じるものであり、これらの構造解析を基盤として恒常性の維持や疾患の発症メカニズムの解明にも貢献する可能性がある。特に今後、精子細胞の形成過程におけるクロマチン構造変化について正常／疾患モデル間での比較を実施することにより得られる研究成果は、医学的な観点で大きな社会的インパクトが期待できる。がん研究の新たな潮流を創出するといった展開に加えて、産業応用を視野に入れた具体的な知財戦略にも期待したい。

#### 【その他特記すべき事項】

我が国において若手のクライオ EM スペシャリストの育成は喫緊の課題で、本研究プロジェクトを通じてトップレベルの人材が育成されていることは特筆すべき点である。若手研究者の海外派遣や国際交流を積極的に行うことで、学会論文賞等の多くの受賞や学位取得後に海外一流ラボのポスト獲得など、本研究プロジェクトから良いキャリアを築いており、将来的にさらなる人材育成に繋がっていくことを期待する。また、本研究プロジェクト終了を見据えたクライオ EM の共同利用プラットフォームを策定したり、クロマチン分野の第一線の海外研究者によるセミナーシリーズや国際シンポジウムの実施を含め積極的かつ継続的なアウトリーチ活動を行っており、当該分野および研究者コミュニティの活性化に貢献している点も大いに評価できる。

以上を総合すると、本プロジェクトは全体的に順調な進捗にあり、戦略目標「ゲノムスケールの DNA 合成及びその機能発現技術の確立と物質生産や医療の技術シーズの創出」の達成に資する十分な成果が得られていると評価できる。

以上