

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－スウェーデン研究交流）

1. 研究課題名：「真核生物染色体高次構造構築原理についての革新的研究」
2. 研究期間：平成22年2月～平成25年3月
3. 支援額： 総額 29,000,000円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	白髭克彦	国立大学法人東京大学分子細胞生物学研究所	教授
研究者	中戸隆一郎	国立大学法人東京大学分子細胞生物学研究所	助教
研究者	板東優篤	国立大学法人東京大学分子細胞生物学研究所	助教
研究者	須谷尚史	国立大学法人東京大学分子細胞生物学研究所	助教
研究者	古俣麻希子	国立大学法人東京大学分子細胞生物学研究所	特任助教
研究者	森由起	国立大学法人東京大学分子細胞生物学研究所	助教
参加研究者 のべ 6名			

相手側（研究代表者を含め6名までを記載）

	氏名	所属	役職
研究代表者	Camilla Sjögren	Karolinska Institute, Dept. Of Cell and Molecular Biology (CMB)	グループリーダー
研究者	Andreas Kegeles	Karolinska Institutet, CMB Sjögren group	ポスドク
研究者	Kristian Jeppson	Karolinska Institutet, CMB Sjögren group	博士課程学生
研究者	Kristian Carlberg	Karolinska Institutet, CMB Sjögren group	博士課程学生
参加研究者 のべ 4名			

5. 研究・交流の目的

染色体複製・分配・修復の3つのプロセスは生命の維持、継承にとって不可欠である。進化的に保存された SMC (structural maintenance of chromosomes) タンパク質複合体は複製・分配・修復に密接に関わる因子であるが、近年の研究により、この複合体は間期細胞中の染色体高次構造の形成にも関与していることが示された。本研究では、この新たに見いだされた機能について、明らかにする。具体的にはスウェーデン側のチームが得る SMC 複合体の機能、染色体構造およびタンパク質-染色体相互作用の全ゲノムレベルでの最新の解析、日本側のバイオインフォマティクス、そしてタンパク質および染色体の動態の *in vivo* 解析に関する技術と情報を統合することにより、上の目的を達成する。染色体の構造とそのゲノム安定性への寄与を理解するための知見と新しい技術がもたらされることが期

待される。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

1. 本研究交流によるゲノムデータ解析のノウハウを、日本側研究者等による染色体情報解析システム DROMPA (DRaw and Observe Multiple enrichment-Profiles and Annotation) の開発に役立てた (Genes Cells, 2013)。このシステムは無償ソフトとして誰でもダウンロードして使用が可能である。

(<http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/cromosomeinformatics/rnakato/drompa/>)

本ソフトは大規模な ChIP-seq 解析における計算機資源及び時間的コストを削減し、余す所無く染色体を解析することが可能となった。今回の共同研究データを一部 DROMPA の開発に役立てつつ、幅広いゲノム配列、生物種の染色体構造を解析可能なシステムを構築した。

2. 複製の際に生じる超らせんストレスを解消する為の新規メカニズムの発見 (nature, 2011)

染色体複製の際、進行する複製フォークの前方の領域では、親 DNA 分子が過剰に巻かれた状態、すなわち正の超らせん状態になっていると考えられる。複製フォークが円滑に進行するためには、この正の超らせんストレスを、教科書にあるようにトポイソメラーゼによって取り除く必要がある。一方で、正の超らせんを取り除くには、複製フォークが DNA らせんの周りを回転しながら進行するという方法もある。この場合には複製フォークの後方で姉妹染色分体が絡み合うため、これを解消する必要が出てくる。この共同研究により、複製フォークはその前方の超らせんストレスのトポイソメラーゼ II による解消に加え、Smc5/6 複合体が複製装置の後方で生じる姉妹染色分体の絡み合いを隔離し、複製フォークの回転を促すことで円滑に進行させることを明らかにした。これはまさに教科書を書き換える発見であり、新しい知の創造を達成出来たと言える。

3. トポイソメラーゼ II の局在決定因子としての Smc5/6 複合体

ヒトに於ける Smc5/6 複合体とトポイソメラーゼ II の機能的相関について解析した。その結果ヒトでも、Smc5/6 複合体は複製の円滑な進行に必要であることが判明した (欠損により S 期が遅延した)。また、Smc5/6 複合体の機能欠損により通常は分裂期でセントロメアに局在するトポイソメラーゼが、テロメア側へと配置を換えて行くことを明らかにした。この局在変化については鋭意、その生理的意義を検討中である。

6-2 人的交流の成果

- ・ 長期にわたり (5 人の研究者を 4 カ月に渡り毎年) 受け入れ、共同研究 (ゲノム学、質量分析装置を用いたタンパク同定) を実施した。
- ・ 共同研究期間中はセミナー、ラボ内の会話全て英語で行うように配慮した。
- ・ ほぼ毎年、カロリンスカ研究所を訪れ、セミナー、スウェーデン分子生物学会で講演。
- ・ 新たな共同研究をカロリンスカ研究所と開始し、PLoS Genetics に掲載される成果を得た。
- ・ 淡路で開催された 3R (Replication Recombination Repair) シンポジウムにスウェーデン側研究者の代表である Camilla Sjogren 博士に参加いただいた。同時に日本側研究者の所属研究所で講演いただいた。
- ・ 来年、あるいは再来年にストックホルムあるいはヨーロッパにて合同主催のシンポジウムを開催する話を進めている。
- ・ 今後も染色体情報解析システムを通じた研究交流は続行する予定である。

7. 主な論文発表・特許等 (5 件以内)

相手側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

論文 or 特許	<ul style="list-style-type: none"> ・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、 出願番号、出願人、発明者等 	備考
論文	Kegel A, Betts-Lindroos H, Kanno T, Jeppsson K, Ström L, Katou Y, Itoh T, Shirahige K, Sjögren C. Chromosome length influences replication-induced topological stress. <i>Nature</i> . 471(7338):392-6. 2011 Mar 17	共著
論文	Nakato R, Itoh T, Shirahige K. DROMPA: easy-to-handle peak calling and visualization software for the computational analysis and validation of ChIP-seq data. <i>Genes Cells.</i> , 2013 in press	
論文	Foltman M, Evrin C, De Piccoli G, Jones RC, Edmondson RD, Katou Y, Nakato R, Shirahige K, Labib K. Eukaryotic replisome components cooperate to process histones during chromosome replication. <i>Cell Rep.</i> , 3(3):892-904. 2013 Mar 28	
論文	Replisome stability at defective DNA replication forks is independent of S phase checkpoint kinases. De Piccoli G, Katou Y, Itoh T, Nakato R, Shirahige K, Labib K. <i>Mol Cell.</i> , 45(5):696-704. 2012 Mar 9	
論文	Davidson MB, Katou Y, Keszthelyi A, Sing TL, Xia T, Ou J, Vaisica JA, Thevakumaran N, Marjavaara L, Myers CL, Chabes A, Shirahige K, Brown GW. Endogenous DNA replication stress results in expansion of dNTP pools and a mutator phenotype. <i>EMBO J.</i> , 31(4):895-907. 2012 Jan 10	