

堀越ジーンセクタープロジェクト中間評価報告書

総括責任者： 堀越正美(東京大学分子細胞生物学研究所 助教授)

研究体制： 蛋白質機能グループ 研究員 佐々木貴代 他 4 名
選択分子機構グループ 研究員 吉田栄作 他 1 名
カスケードグループ 研究員 片岡和宏 他 1 名

評価委員： 石浜 明(国立遺伝学研究所 系長)
帯刀益夫(東北大学加齢医学研究所 所長)
藤野政彦(武田薬品工業(株)代表取締役・取締役会長)

1. 研究の進捗状況と今後の見込み

1.1. 研究を取り巻く状況と研究構想

ゲノムプロジェクトの進展によって、ヒトをはじめとするいくつかの生物では遺伝子の全体像が明らかになってきたが、多細胞真核生物の個々の組織細胞では、それぞれ特定の遺伝子群だけが選択的に転写されており、実際に発現される遺伝子は限られている。堀越ジーンセクタープロジェクトの研究構想は、生物機能の基本的メカニズムの上で中心的課題といえる転写の統合的理解にアプローチしようとするものであり、とくに、選択的転写機構の解明を目指す研究として、ポストゲノムシーケンス時代の生命科学研究の最先端に位置付けられるものである。そして、遺伝形質発現の上からその多様な構造と機能制御を担っているにもかかわらず、これまで生化学的、あるいは遺伝学的アプローチが困難であった染色体(あるいはクロマチン、以下クロマチンという)の構造と機能の関係を総合的に把握しようという意欲的なものであり、()蛋白質機能グループ、()選択分子機構グループ、()カスケードグループ、の3グループから構成され、研究を実施している。

1.2. 研究の具体化状況

総括責任者は、米国で、真核生物の基本的転写因子の遺伝子クローニングから、転写制御装置の研究で優れた研究成果を上げてきており、この研究実績に基づく新たな発想として、数万に及ぶ多数の遺伝子の発現は、転写制御因子による個別の遺伝子の特異的制御だけでなく、「ジーンセクター」とも呼ぶべきある種の階層的・選択的遺伝子発現制御の機構があるであろうと想定し、その具体的イメージを(1)クロマチンの高次の特徴的構造、(2)転写装置、(3)両者の間に介在し、転写を制御する新たな因子に置き、それぞれの

課題を究めてゆき、総体として新たな統合的機構を解きあかそうとするものである。そのため、真核生物としてそのゲノム量が少なく、全ての遺伝子情報が解読され、遺伝学的手法が容易な酵母を主として材料として用い、必要に応じて、線虫、マウスなどの研究に広く展開し、また、ヒトを対象とした研究への応用も考慮に入れている。そして、最終的には、生化学的な遺伝子発現装置の試験管内再構成を行うため、これまでの生化学的手法では乗り越えられなかった方法的限界を、分子生物学、細胞生物学、発生生物学、分子遺伝学、ゲノム情報学などの先端的な方法を駆使して完成させようとしている。

1.3. 未踏の課題への挑戦状況

この構想の実現には、概念的な生物現象の理論化、あるいはシミュレーションのような方向で行くのも一つの方向であるが、本研究では、統合的制御に関わる要素としての制御蛋白について、ある程度網羅的に、しかし、機能的クラスターとして単離し、これらを階層的配慮のもとに集合させ、統合的機能的再構成を行おうとするものであり、未踏の課題に正面から挑戦しているといえる。また、その具体化には、ラボリアスな作業を積み重ねる必要があり、大学などの1研究室では挑戦出来にくい課題であり、ERATOの様な研究体制では挑戦が可能かもしれない課題といえる。

プロジェクト半ばの今日までに、既知因子の相当数が単離精製され、また幾つかの新規因子の同定に成功しており、この成果は評価して良い。これまでのラボリアスな積み上げの部分については、テクニシャン等も含めて順調に進行しているように見受けられるが、個々の研究員レベルの満足度をもう少し考慮して行くことが必要と思われた。いずれにしても、現状はまだカタログ作りの段階であり、これを利用して、残された研究期間で今後どの様な方向で研究を展開、集約していくかによって、本研究構想が実現できるか重要な時期に来ていると思われる。

1.4 研究者の参集状況

外国研究者を含め多くの若手の優秀な研究者を集めている。この点には問題がない。

1.5. 施設・設備の整備状況

施設・設備は時間的余裕がなく見学できなかったが、発表内容から見ておおむね良好と考えられる。

2. 研究成果の現状と今後の見込み

2.1. 研究成果の現状

2.1.1. 蛋白質機能グループ

ヌクレオゾーム形成と構造変換に係る既知の蛋白因子の単離と、転写装置やヌクレオゾーム構造変換装置に結合して単離される新規因子の探索が進められており、幾つかの新規

ヌクレオゾームリモデリング因子、ヒストンアセチル化酵素及び脱アセチル化酵素候補が発見されている。構築された蛋白因子コレクションを今後どのように利用し、遺伝子の選択的転写機構の解明に結びつけていくかが今後の課題である。ひとつの方向として構造解明が提案され現実に進行中であるが、多数の蛋白の構造決定を本プロジェクト内で全て実施しようとするのは現実的でなく、今後共同研究等を考慮して進めることが必要ではないか。

2.1.2. 選択分子機構グループ

本グループの目的は、遺伝子が選択される機構を分子レベルで解明することと理解される。現在までに行われている研究は、転写装置及びヌクレオゾームの形成と構造変換に関与する蛋白因子のもつ構造モチーフを基盤に類似蛋白、相互作用蛋白の探索である。このアプローチでは共通構造モチーフをもつ更に広い範囲の蛋白が得られるであろうから、新規に同定した蛋白の生理機能の解析を始めると、それ自体として独立に興味のある研究に発展する場合が多く、全体構想の中で、個別因子の解析をどう位置付けていくのか、部分の研究と全体構想の研究をどう連携させて行くのか、等について、この機会に今後の戦略・戦術を考えることが必要である。例えば、普遍転写因子 TFIID 成分のひとつで、ヒストンアセチル化活性をもつ CCG1 と相互作用をする蛋白として単離された蛋白群のひとつで、ヒストンシャペロンと推定される CIA がアポトーシス制御に関与していることを示唆した研究などはそれ自体としては興味深い、その一例である。

2.1.3. カスケードグループ

クロマチン及び転写装置の構造機能変換の動態と、その過程で構築される転写因子コレクション各成分の役割、転写因子相互作用ネットワークの解明を目的としている。この目的の一環として、転写の全体像を理解する目的で、出芽酵母の転写パターンを遺伝子マイクロアレイを利用して解析を行ない、染色体上の遺伝子クラスターの局在性に依存した新たな遺伝子制御機構を明らかにし、ジーンセレクター理論の具体的なイメージの一端を示した。ただ、この酵母での転写因子の作動時期と作動部位の観察結果を、線虫やマウス、ヒトなどの遺伝子発現解析に応用して行くためには、どこまでが種を超えた共通因子・共通機構で、どれが種特有の制御か等を考慮して実験方法等を検討することが必要であろう。

3. 今後の見込み

全体として、これら研究グループの中間時期での成果は十分独創的であり、かなりの成果を上げているといえる。ただ、3研究グループはそれぞれの研究構想を独自に進めており、総括責任者が言うように「基礎的な面を総花的に研究し、その中から画期的な研究成果に繋がると予測出来るものが出たら、その事象を掘り下げる」との研究体制を取っており、ともすると発散的な研究状況になるので、今後、総括責任者が、常に研究目的を説明

しながら、若手研究者が真に実力を発揮し、かつ各グループが相互に好ましい影響を与え合えるように環境を整えることができれば、より総合的見地からの研究の発展が期待できるようになるであろう。

また、プロジェクト研究では、限られた期間に限られた参加者だけで成果が得られる具体的目標に絞った方が良い。その意味では、転写装置がクロマチンに直接接触し作用する要素・要因に絞った方が良いと思われた。総括責任者のこれまでの研究経歴から考えると、転写装置に関しては、個別遺伝子の転写制御に係る特異転写因子と転写分子機械 RNA ポリメラーゼの連携を媒介する普遍転写因子と介在因子の全要素の同定と機能制御、鋳型ゲノム DNA に関しては、クロマチン構造変換に係る全ての因子の探索と機能解析に焦点を絞ることにより、目標が達成されるものと期待できる。

中間評価なので、アウトプットとしての業績発表論文の質と量については言及しないが、萌芽的な部分については完成度を上げて行くことにより、今後、若い研究者個々の発表論文としての研究業績を確固としたものにし、次世代の研究者の養成にも十分貢献するよう望みたい。

ERATO の性格上、また、それに依拠した本研究計画では、次世代研究領域を開拓するような基盤的、あるいは萌芽的な成果を出すことが重要と判断するが、これまでにある程度研究実績の蓄積が認められものについては、今後は、統合的、あるいは集約的な研究方向を目指し、本構想の大きな流れの中に位置つけられる個々の研究結果を一つ一つの地道な論文としてまとめあげ、具体的イメージを積み上げて欲しい。なお、これまで得られた、多数の転写制御に関わる因子の遺伝子群、その精製蛋白群などは、本研究だけでなく、制御因子ライブラリーとも呼ぶべきものであり、転写調節の研究者、プロテオミクス研究者、医薬品開発等にとっては有用な資材であり、今後の共同研究や生物資材の市販供給なども考慮し、研究基盤の拡大を目指すべきであろう。

以 上