

若手研究者が語る

21世紀の遺伝学(Ⅸ)

日本遺伝学会第84回大会 Best Papers 賞



Ers1 因子はヘテロクロマチン蛋白質 HP1 を介してヘテロクロマチン上に RNAi 機構をリクルートする

○林 亜紀、石田真由美、川口利華、中山潤一
(理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター クロマチン動態研究チーム)



大腸菌鞭毛レギュロンのアンチアクティベーター遺伝子 *ydiV* の発現調節

○幡基友紀、和田健男、元木陽香、杵掛和弘
(岡山大学大学院 自然科学研究科 生物科学専攻)



ディープシークエンス解析によって明らかになった、ペチュニアにおけるコサプレッションと naturally occurring RNA サイレncingの低分子 RNA 産生機構の共通性

○河西めぐみ¹、松村英生²、吉田健太郎³、寺内良平³、種田晃人⁴、金澤 章¹
(¹北海道大学大学院 農学研究科、²信州大学 ヒト環境科学研究支援センター、³岩手生物工学研究センター、⁴弘前大学大学院 理工学研究科)



出芽酵母 pre-RC 形成の精製組み換え蛋白質を用いた試験管内再構成と pre-IC 構成因子のリクルートメント

○川上広宣、Bruce Stillman
(米国コールドスプリングハーバー研究所 現・九州大学大学院 薬学研究科 分子生物薬学分野)



葉緑体ゲノム断片の核移行パターン

○降旗初佳、吉田貴徳、河邊 昭
(京都産業大学 総合生命科学部 生命資源環境学科)



植物の DNA 損傷チェックポイント因子 SOG1 は動物ガン抑制遺伝子 p53 のカウンターパートか?

○愿山(岡本)郁^{1,2}、真木壽治¹、梅田正明¹
(¹奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス、²京都産業大学 総合生命科学部 生命資源環境学科)



ヒト 4q-ter に存在する複数遺伝子の量比は、頭蓋顔面骨形成に関与する

○田村 勝、城石俊彦
(国立遺伝学研究所 系統生物研究センター 哺乳動物遺伝研究室)



複製チェックポイントと染色体高次構造を仲介する新規因子による遺伝的組換え開始制御

○伊藤 将、三好知一郎、久郷和人、山田真太郎、古市真樹、小田有沙、山田貴富、廣田耕志、正井久雄、太田邦史
(東京大学大学院 総合文化研究科 広域科学専攻 生命環境科学系)



肝臓がん27症例の全ゲノム解析

○藤本明洋¹、十時 泰²、細田文恵¹、Ha Nguyen Hai¹、青木正幸¹、久保充明¹、宮野 悟¹、中釜 齊¹、中村祐輔¹、角田達彦¹、柴田龍弘²、中川英刀¹
(¹理化学研究所 ゲノム医科学研究センター、²国立がん研究センター)



紫外線高感受性症候群の責任遺伝子 UVSSA の同定と RNA ポリメラーゼ修飾の分子機能解析

○荻 朋男、中沢由華、佐々木健作、光武範史、吉浦孝一郎
(長崎大学 がん・ゲノム不安定性研究拠点 (NRGIC) 長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 附属原爆後障害医療研究施設 分子医学研究分野)



DNA demethylation in the *Arabidopsis thaliana* female gametophyte: is DEMETER alone?

○Diana M Buzas, Yukiko Sugimoto, Yuki Kinoshita, Tetsu Kinoshita
(Plant Reproductive Genetics, Graduate School of Biological Sciences, Nara Institute of Science and Technology)

GSJ コミュニケーションズ

Proceedings of the Society

平成25年(2013) 1月 日本遺伝学会幹事会 編集

目 次

Best Papers 賞受賞おめでとうございます

BP 賞選考委員長 遠藤 俊徳

3

BP 賞受賞講演の紹介

- I Ers1 因子はヘテロクロマチン蛋白質 HP1 を介して
ヘテロクロマチン上に RNAi 機構をリクルートする

林 亜紀

4

- II 大腸菌鞭毛レギュロンのアンチアクティベーター遺伝子 *ydiV* の発現調節

幡基 友紀

5

- III ディープシーケンズ解析によって明らかになった、ベチュニアにおける
コサプレッションと naturally occurring RNA サイレンシングの低分子
RNA 産生機構の共通性

河西めぐみ

6

- IV 出芽酵母 pre-RC 形成の精製組み換え蛋白質を用いた試験管内再構成と
pre-IC 構成因子のリクルートメント

川上 広宣

7

- V 葉緑体ゲノム断片の核移行パターン

降旗 初佳

8

- VI 植物の DNA 損傷チェックポイント因子 SOG1 は動物ガン抑制遺伝子
p53 のカウンターパートか?

愿山(岡本)郁

9

- VII ヒト 4q-ter に存在する複数遺伝子の量比は、頭蓋顔面骨形成に関与する

田村 勝

10

- VIII 複製チェックポイントと染色体高次構造を仲介する新規因子による遺伝的
組換え開始制御

伊藤 将

11

- IX 肝臓がん27症例の全ゲノム解析

藤本 明洋

12

- X 紫外線高感受性症候群の責任遺伝子 UVSSA の同定と RNA ポリメラーゼ
修飾の分子機能解析

荻 朋男

13

- 特別
賞 DNA demethylation in the *Arabidopsis thaliana* female
gametophyte: is DEMETER alone?

Diana Buzas

14

BP 賞選考内規

15

Best Papers 賞受賞おめでとうございます

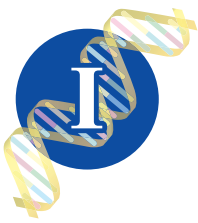
遠藤 俊徳 (BP 賞選考委員長)

受賞者の皆様に心よりお祝いを申し上げます。審査員投票の結果、全一般演題から10題が Best Papers (BP) 賞として選ばれました。初の試みとして英語のみで発表・質疑応答が行われた国際セッションからも「BP 賞特別審査員賞」1題が選ばれました。これを機に、ますます世界に開かれた学会として発展することを祈念いたします。また、中別府大会長をはじめ、大会準備委員会の皆様、審査にご協力いただいた皆様、座長ならびに発表や質疑応答、当日の受付・会場係など、様々な形で大会を盛り上げていただいた関係者・参加者の皆様に、深く感謝を申し上げます。

BP 賞は、第73回東京大会（2001年）に「優れた研究成果を報賞し、遺伝学会の明日を築こうとする若人を鼓舞しようとするもので、21世紀の遺伝学を切り開く意欲あふれる研究を奨励し、日本の遺伝学の発展に資することを願って作られた」（当初の緒言より）ものです。BP 賞は全ての会員に開かれた栄誉であり、受賞実績は将来への道をより確実なものに近づける経歴となります。今後も BP 賞がその意義を維持し続けられるよう、皆様には良い講演と積極的な議論を行っていただくと共に、審査員に選ばれた方々には、引き続き投票権を最大限有効活用していただくことをお願い申し上げます。

いま、ヒトゲノム計画以降の研究進展により多数の一塩基変異が同定され、遺伝学研究はかつてないほど国際的重要性を高めています。しかし、国内における遺伝学の評価は十分とは思われません。日本遺伝学会が報奨を継続し、才能と情熱を成果に結びつけることの大切さを訴え、研究者を育ててゆくことが、遺伝学研究の発展のみならず、日本の社会や国際的地位、そして世界へ貢献する一つの道と信じます。

第82回大会から、前年度受賞者によるプレナリーワークショップが行われています。今大会の受賞者から次年度の講演者が選出されます。多数の演題から選ばれた数題の受賞講演は、研究内容はもちろん、発表そのものも極めて質が高く、異分野であっても参考になるものばかりです。全ての参加者に聴講していただくため、他講演と重ならない総会前に発表が設定されていますが、例年、学生や若い研究者の聴講者が極めて少なく、折角の機会を逃していることがあまりに残念です。この枠の演題は全部で1時間程度なので、観光の時間を少し削り、良い研究と発表の仕方を学ぶつもりで、聴講していただきたいと思います。



Ers1 因子はヘテロクロマチン蛋白質 HP1 を介してヘテロクロマチン上に RNAi 機構をリクルートする

林
はやし

亜紀
あき

理化学研究所 発生・再生科学総合研
究センター
クロマチン動態研究チーム

ヘテロクロマチンは真核生物の染色体において高度に凝縮した領域で、基本的に転写が抑制されている領域です。主にセントロメアやテロメア、トランスポゾン挿入部位などに形成され、染色体の分配やテロメアの維持、またゲノムの安定性に寄与します。ヘテロクロマチンでは種間で高度に保存されたメチル基転移酵素によってヒストン H3 の 9 番目のリジン (H3K9) がメチル化され、また H3K9 メチルを認識して結合するヘテロクロマチン蛋白質 1 (HP1) も種間で保存されています。近年分裂酵母のセントロメアでは RNAi 機構を介したヘテロクロマチン形成が起こることが報告されています。私たちはこのヘテロクロマチン形成機構を詳細に解析することを目的として、遺伝学的スクリーニングによって新規 RNAi 因子の同定を試みました。まず分裂酵母の 3 カ所のヘテロクロマチン領域にそれぞれマーカー遺伝子を挿入した系を作成し、ゲノムに変異を導入してマーカー遺伝子の発現が抑制されずに上昇する細胞を選択しました (図 1)。

このスクリーニングからセントロメアのみヘテロクロマチン形成に欠損を示す変異体のうち、2 つの機能未知因子の変異体を単離しました。そのうちの 1 つ Ers1 は既知のモチーフを持たないため、これまで推測できる分子機能はわかりませんでした。しかし変異体の遺伝子同定の際に、サプレッサーとして H3K9 メチル基転移酵素 Ctr4 と RNAi 因子である RNA ヘリカース Hrr1 を得ることができました。Ers1 と Ctr4、Hrr1 との結合を調べたところ、Ers1 は Hrr1 と結合し、Ctr4 とは結合しませんでした。そこで H3K9 メチルを認識して結合する別の因子が Ers1 と関与するのではないかと考え、Ctr4 を含むその他の H3K9 メチル結合因子の欠失株での Ers1 の細胞内局在を観察しました。その結果、野生株ではドット上にヘテロクロマチンに局在する Ers1 が *ctr4* 変異体と HP1 ホモログ *swi6* 変異体では核内に拡散することがわかりました。そこで Ers1 と Swi6 との結合を調べたところ、両者の結合が検出されました。また *swi6* 変異体に H3K9 メチル結合部位を融合させた Hrr1 と Ers1 を発現させて強制的にヘテロクロマチン上に局在させたところ、

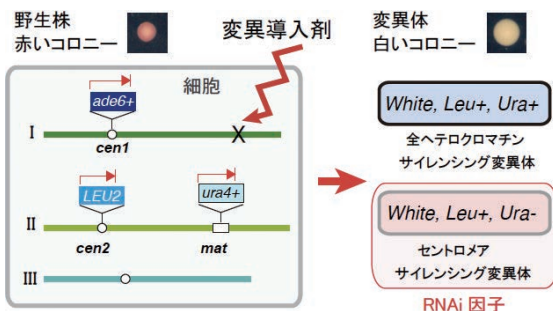


図 1. ヘテロクロマチン形成因子スクリーニングの概要

ヘテロクロマチン形成欠損株ではマーカー遺伝子の発現が上昇する。セントロメア特異的なサイレンシング欠損を示す細胞が RNAi 機構に働く変異体として得られる。



林 亜紀、石田真由美 (左上)、中山潤一、川口利華 (右上)

swi6 変異体のサイレンシング欠損を部分的に相補することがわかりました。HP1 はこれまで RNAi 機構への直接的な関与が明らかになっていませんでしたが、今回の結果から Ers1 がヘテロクロマチンと RNAi をつなぐリンクとして働き、HP1 がヘテロクロマチン上で RNAi 機構の活性を促進することがわかりました¹⁾ (図 2)。しかし Ers1 は RNAi 機構において他の機能を持つことが示唆されており、HP1 と結合する時期が siRNA 合成の開始または終結に関わっているのか、また細胞周期における siRNA 合成と H3K9 メチル化の制御機構など、未だに多くのことがわかっていません。今後の解析によって RNAi 機構が介する染色体のダイナミックな動態のメカニズムが明らかになることを期待しています。

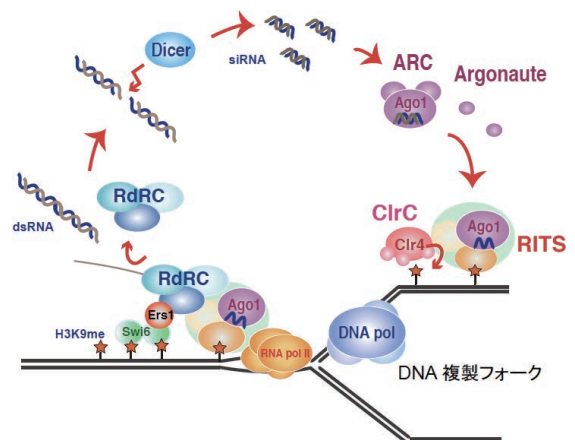
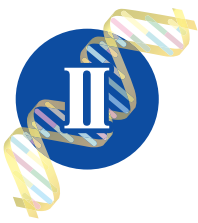


図 2. 分裂酵母の RNAi を介したヘテロクロマチン形成機構のモデル

セントロメア領域では RNA ポリメラーゼによって転写されたノンコーディング RNA を基質として最終的に短い siRNA が合成される。siRNA 合成と細胞周期との関与や、H3K9 メチル化との相互の分子機構の解析が進められている。

1) Hayashi *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* (2012) 109 (16): 6159–64



大腸菌鞭毛レギュロンのアンチアクティベーター遺伝子 *ydiV* の発現調節

幡基 友紀
はもと ゆき

岡山大学大学院 自然科学研究科
生物科学専攻

大腸菌は運動器官として鞭毛をもち、好適な環境を求めて遊泳することができる。鞭毛の形成や機能に関与する50個以上の遺伝子群は、3段階の転写カスケードからなる鞭毛レギュロンを形成している。鞭毛レギュロンの最上段に位置するクラス1に属する *flhDC* オペロンの産物は、FlhD₄C₂ 複合体を形成してクラス2遺伝子群のアクティベーターとして機能している¹⁾。

ところで、核様体構造化蛋白質 H-NS は250個以上もの遺伝子の転写を制御しており、鞭毛レギュロンもその制御下にある。しかし、大部分の遺伝子が H-NS でサイレンシングを受けるのに対して、鞭毛レギュロンは活性化を受ける。これは、*flhDC* オペロンの負の制御因子の遺伝子 *hdfR* や *rscD* の転写が、H-NS によってサイレンシングされるためであるとされている。ところが、挿入配列 IS5 がプロモーター上流に挿入して *flhDC* オペロンの発現がこれらの負の制御因子による制御を受けなくなっている大腸菌株でも、依然として鞭毛形成が H-NS 依存性であることが判明した。このことは、H-NS が *flhDC* オペロンの発現制御を介さない経路でも鞭毛形成を正に制御していることを示している。この株では、クラス1遺伝子 (*flhDC*) の発現は H-NS に非依存的であるが、クラス2とクラス3遺伝子群の発現は H-NS 依存性を示す。このことから、H-NS はクラス2遺伝子群の負の制御因子の遺伝子のサイレンシングを介して鞭毛遺伝子群の発現を正に制御している可能性が示唆された。

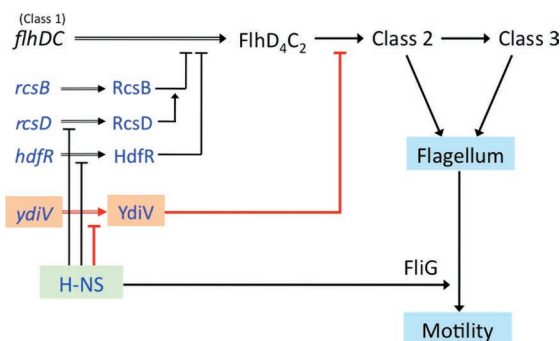


図1. 大腸菌における鞭毛の形成と機能の H-NS 制御
H-NS は鞭毛遺伝子発現と鞭毛回転をともに正に調節している。

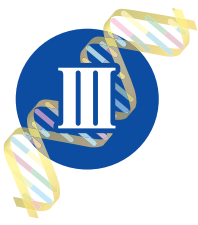


(左) 幡基友紀 (上) 和田健男 (下) 元木陽香 (右) 沓掛和弘

クラス2の負の制御因子の1つに YdiV 蛋白質がある²⁾。この蛋白質は FlhD 蛋白質に結合して FlhD₄C₂ 複合体のアクティベーター機能を阻害するアンチアクティベーターであるが、大腸菌 K12株の系統では通常発現していないため、鞭毛レギュロンの発現を阻害することはない³⁾。興味深いことに、*ydiV* 遺伝子は H-NS によってサイレンシングを受ける遺伝子の1つとして知られている。そこで我々は、*hns* 欠損株でクラス2遺伝子群の発現が阻害されるのは、YdiV 蛋白質が高発現しているためであるとする仮説を立て、本研究を行った (図1)。その結果、*hns* 欠損株では *ydiV* 遺伝子の転写が促進され、YdiV 蛋白質が高発現していることが示された。また、*hns* 欠損株での鞭毛形成の阻害は、*ydiV* 欠損の共存によって抑圧されることが示された。これらの結果は、上の仮説が正しいことを示している。

なお、H-NS は鞭毛遺伝子発現の制御とは別に、鞭毛モーター蛋白質 FlgG と直接相互作用して鞭毛回転を促進することが知られている。この効果には YdiV 蛋白質は関与しておらず、したがって、*hns ydiV* 二重欠損株では鞭毛形成能は回復するが鞭毛回転能は回復しない。

- 1) Kutsukake, K., Wada, T., In *Escherichia coli and Bacillus subtilis: The Frontiers of Molecular Microbiology Revisited* 2012, p.219–236, Research Signpost, India (2012).
- 2) Wada, T., Morizane, T., Abo, T., Tominaga, A., Inoue-Tanaka, K., Kutsukake, K., *Journal of Bacteriology* **193**: 1600–1611 (2011).
- 3) Wada, T., Hatamoto, Y., Kutsukake, K., *Microbiology* **158**: 1533–1542 (2012).



ディープシーケンス解析によって明らかになった、ペチュニアにおけるコサプレッションと naturally occurring RNA サイレンシングの低分子 RNA 産生機構の共通性

河西めぐみ 北海道大学大学院 農学研究院
か さい

松村英生 吉田健太郎 寺内良平 種田晃人



河西めぐみ

金澤 章

アントシアニン合成に関わるカルコン合成酵素 (*CHS-A*) 遺伝子を導入したペチュニア (*Petunia hybrida*) では、*CHS-A* 遺伝子に RNA サイレンシング (コサプレッション) が誘導され、花卉の全体あるいは一部分が白くなることが知られている¹⁾。非形質転換ペチュニアにおいても、コサプレッションによってできる花の模様と似た表現型を持つ品種が存在する。赤と白の星型模様の花をつける品種「レッドスター」では、白い組織において *CHS-A* 遺伝子の RNA サイレンシングが誘導されている (naturally occurring RNA サイレンシング)²⁾。これらはよく似た現象であるが、それぞれどのようにして RNA サイレンシングが誘導されるのかは、未解明である。私たちはこのような花の模様形成を指標にして、RNA サイレンシング誘導に関する研究を行っている³⁾。

本研究において私たちは、コサプレッション系統の1つである Junction-type (J-type) とレッドスター (図1 a, b) を用いて、RNA サイレンシング経路において重要な役割を持つ short-interfering RNA (siRNA) のディープシーケンス解析を行い、siRNA の産生の観点から、品種や系統に共通する普遍的な RNA サイレンシング誘導機構が存在するか否かを検討した。花卉の白い組織から検出された siRNA を *CHS-A* 遺伝子配列にマッピングしたところ、両系統において最も多い siRNA は21塩基、続いて22塩基であった。また、それらは *CHS-A* 遺伝子のエキソン2の領域に集中していた (図1 c, d)。着色した組織からも siRNA は検出されたが、白い組織と比較すると、その量は20分の1から30分の1程度であった。両系統において共通な siRNA が多数検出され、リード数に基づく siRNA の順位に両系統間で相関がみられた。また、21塩基の二次的な siRNA 産生はしばしば phasing を伴うことが知られているが、今回の2系統においても類似したパターンの phasing が検出された。

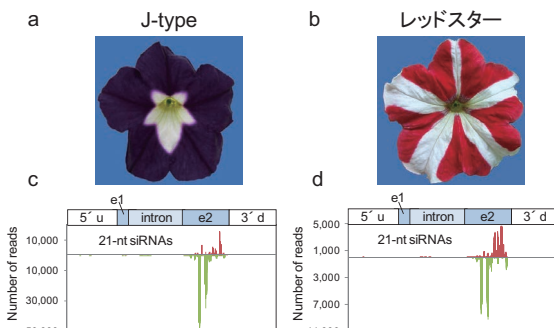


図1. J-type とレッドスターの花と *CHS-A* 遺伝子領域における siRNA のマッピング

J-type (a) とレッドスター (b) の花の表現型: J-type では花卉の接合部位を中心とする組織、レッドスターでは脈に沿った組織において *CHS-A* 遺伝子の RNA サイレンシングが誘導されている。これらの花卉の白い組織における、J-type (c)、レッドスター (d) の21塩基の siRNA の *CHS-A* 遺伝子領域上の分布を示す。siRNA のリード数を、センス鎖を中央より上の赤色の線で、アンチセンス鎖を下の緑色の線で表す。5' u, 5' 上流域; e1, exon 1; e2, exon 2; 3' d, 3' 下流域

このように、siRNA の産生に広く共通性がみられたことから、*CHS-A* 遺伝子のコサプレッションと naturally occurring RNA サイレンシングの誘導に関与する共通の機構の存在が示唆された (図2)。

今後は、RNA 分解の引き金となる一次 siRNA が生じる機構に着目して解析を進める予定であり、RNA サイレンシングの誘導機構の解明を目指す。

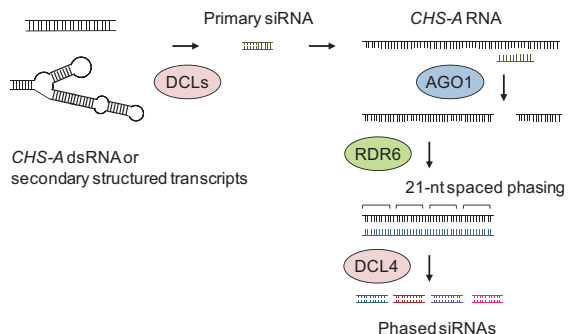


図2. コサプレッションと naturally occurring RNA サイレンシングに共通する siRNA 産生機構モデル

CHS-A 遺伝子領域において、RNA DEPENDENT RNA POLYMERASE 6 (RDR6) 等により作られた二本鎖 RNA や高次構造を形成した RNA が基質となり、Dicer-like (DCL) タンパク質により様々な部位から一次 siRNA が生じると考えられる。それらが Argonaute 1 (AGO1) タンパク質に取り込まれて *CHS-A* RNA の様々な領域を切断すると、切断断片を基質として RDR6 が二本鎖 RNA を合成し、DCL4 タンパク質によって phasing を伴う二次的 siRNA が産生することが推察される。

【引用文献】

- 1) Napoli et al. (1990) Plant Cell 2: 279-289
- 2) Koseki et al. (2005) Plant Cell Physiol 46: 1879-1883
- 3) Kasai et al. (2012) Plant Mol Biol 78: 259-273



出芽酵母 pre-RC 形成の精製組み換え蛋白質を用いた試験管内再構成と pre-IC 構成因子のリクルートメント

川上 広宣
かわかみ ひろのり

米国コールドスプリングハーバー研究所
現・九州大学大学院 薬学研究院
分子生物薬学分野

「真核生物の染色体 DNA 複製は細胞周期の S 期に起こる」と一般的な教科書には書かれてある。しかし、染色体複製の鍵を握るいくつかの蛋白は G1 期の時点で染色体上の複製起点にリクルートされ、pre-RC (pre-replicative complex) と呼ばれる高次複合体を形成する。生じた pre-RC は、更に pre-IC (pre-initiation complex) と呼ばれる超・高次複合体を形成するための足場となる。つまり pre-RC 形成は、染色体を正しく 2 倍化し、遺伝情報を娘細胞へ伝えるための端緒となる。このプロセスは正常な細胞増殖のためのまさに基盤であるにもかかわらず、定量的理解がほとんどなされていない。そこで我々は出芽酵母を用いて、染色体複製の最初期過程の定量的解析を目指した。

まず初めに、pre-RC 構成因子のうち、複製起点を認識する ORC ヘテロ六量体、決定的な役割が未解明な ORC 結合蛋白 Cdc6 と、二重鎖 DNA との三者複合体の電顕単粒子解析を Huilin Li 博士 (米国ブルックヘブン国立研究所) らと共同で行った。得られた再構成像とブルダウン実験を組み合わせ、従来不明瞭だった ORC サブユニットの位置関係を結論づけた (図)。Cdc6 は ORC に結合することで ORC の構造を変化させており、特に Orc1 N 末端ドメインの回転と Orc6 と推定される領域の隆起が顕著であった。今回のクライオ電顕を用いた実験条件では DNA の場所を断定できなかったが、我々は再構成像に二重鎖 DNA モデルをフィッ

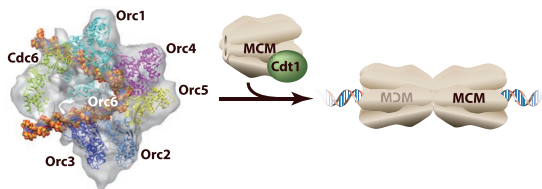
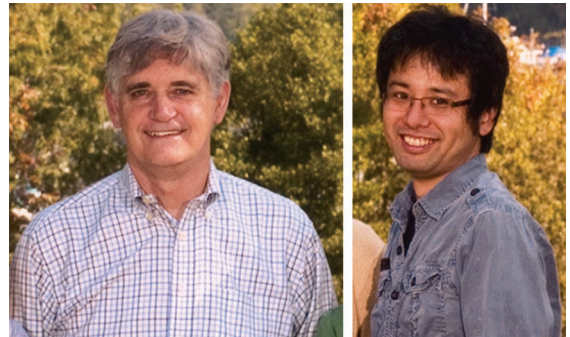


図 G1 期における pre-RC 形成のモデル

ORC ヘテロ六量体は複製起点 DNA を取り囲み、屈曲させる。Cdc6 は ORC と結合することで、ORC のダイナミックな構造変化を促す。次に Cdt1 と結合した MCM ヘテロ六量体が複製起点 DNA の特異的配列を利用して DNA 上にロードされる。DNA にロードされた MCM は head-to-head 型のダブルヘキサマーを形成しており、pre-IC 形成に必要な蛋白質群をリクルートするための足場となる。

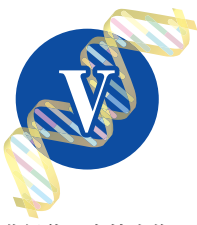


Bruce Stillman

川上広宣

ティングさせ、ORC が DNA を取り囲んで大きく屈曲させるモデルを提唱している (2012)。

次に、pre-RC 形成過程の定量的解析を目指した。これを実現するには pre-RC を構成する因子を全て大量精製することが重要である。しかし、残る pre-RC 構成因子である Cdt1 蛋白ならびに MCM ヘテロ六量体のうち、後者は pre-RC 形成活性を保持したままリコンビナント蛋白として精製することが困難であった。我々はリコンビナント MCM をリコンビナント Cdt1 との複合体として精製する手法を確立し、pre-RC 形成を精製リコンビナント蛋白のみを用いて試験管内で再構成することに成功した。この反応は ORC、Cdc6、複製起点配列、ATP 水解に依存し、典型的な初期・後期複製起点上のいずれにおいても起こった。また、複製起点の特異的な変異によって、反応の特異的過程が抑制された。更に、試験管内で再構成した pre-RC は、粗抽出液として加えたりコンビナントの pre-IC 構成因子と親和性があった。つまり、今回得られたリコンビナント pre-RC は、ATP 水解の駆動力や複製起点配列に依存した能動的な反応によって形成されたものであり、更に、下流の pre-IC 形成の足場としての機能構造を保持しうることを意味する (図)。今後は精製蛋白を用いた解体再構成を進めるとともに、リコンビナント蛋白の長所を活かした定量的解析をすすめることで、複製起点に次々と蛋白質がリクルートされ超分子化する時空動態やその制御をアミノ酸レベルの分解能で捉えていきたい。



葉緑体ゲノム断片の核移行パターン

降旗 初佳
ふりはた はづか

京都産業大学 総合生命科学部
生命資源環境学科

葉緑体は真核生物の進化の初期に細胞内共生したシアノバクテリアが起源だと言われるが、両者を比較すると、葉緑体のゲノムサイズや遺伝子数は著しく少ない。これは細胞内共生の過程で葉緑体ゲノムの一部が核ゲノムに移行もしくは消失していることを意味する。植物では、現在も葉緑体から核へのゲノム断片の移行が継続的に起きている。ゲノム断片が移行後どのような運命をたどるのか、これまでもイネやシロイヌナズナ等のモデル植物で研究されていたが、それぞれの種で異なる傾向が観察されている。しかし現在では多くの種の全ゲノム配列が解読され、複数種の情報を比較することができるようになったため、一般法則の解明が可能となってきた。

本研究では、葉緑体ゲノム断片の核移行後の維持・除去機構の一般法則の解明を目指し、核と葉緑体の両ゲノムが解読されている双子葉植物14種及び単子葉植物（イネ科）4種について解析をおこなった。核移行したゲノム断片の維持・除去機構を推測するために、核ゲノム中に存在する葉緑体ゲノム断片（nuclear plastid DNA-like sequences : NUPT）の数と量・葉緑体上での位置・染色体上での位置・移行時期を推定した。

NUPT の数や量は種間で異なっており、核ゲノム中に含まれる割合も一定ではなかった（表1）。NUPT は、多くの種では核ゲノム中に0.1%以下の割合で存在したが、シロイヌナズナ（*A. thaliana*）やキャッサバ（*M. esculenta*）では少なく、0.015~0.01%程度であった。一方で、イネ（*O. sativa*）やトウモロコシ（*Z. mays*）では核ゲノムの0.2%以上がNUPTであると推定された。それぞれのNUPTは、葉緑体ゲノム全体から極端な偏りはなく由来していた。しかし、種によってはInverted repeat領域からの移行が他の領域に比べて多く、機能的な特性が存在する可能性が示唆された。核ゲノムにおいてNUPTの染色体上での分布には

表1. 核ゲノムに占める NUPT の割合

種	核ゲノムに占める NUPT の割合 (%)
<i>Arabidopsis thaliana</i>	0.015
<i>Carica papaya</i>	0.079
<i>Vitis vinifera</i>	0.069
<i>Lotus japonicus</i>	0.049
<i>Manihot esculenta</i>	0.010
<i>Ricinus communis</i>	0.247
<i>Populus trichocarpa</i>	0.050
<i>Medicago truncatula</i>	0.084
<i>Glycine max</i>	0.042
<i>Cucumis sativus</i>	0.054
<i>Prunus persica</i>	0.073
<i>Fragaria vesca</i>	0.030
<i>Solanum lycopersicum</i>	0.084
<i>Solanum tuberosum</i>	0.059
<i>Sorghum bicolor</i>	0.025
<i>Zea mays</i>	0.049
<i>Oryza sativa</i>	0.222
<i>Brachypodium distachyon</i>	0.097

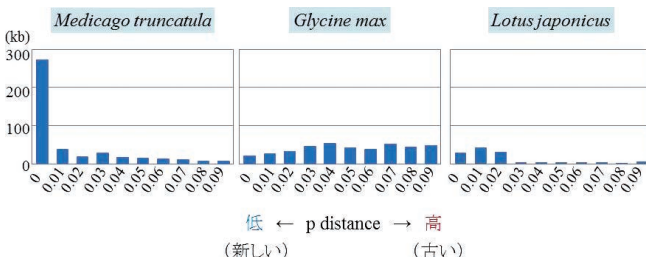


図1. NUPT の長さや移行時期

ある時期に移行した NUPT がどのくらい存在するか、マメ科3種での例。近縁種でも異なる傾向を示しているように見える。



河邊 昭

降旗初佳

吉田貴徳

極端な偏りはないが、動原体近傍やヘテロクロマチン領域の一部に大量の NUPT が存在し、このような領域における除去の効率や挿入の特異性が関わる可能性がある。NUPT の葉緑体からの移行時期の推定から、種によって①新しい NUPT ほど量が多く、古くなると急激に減少する傾向、②時期によらず少量のみが存在する傾向の2つのパターンがみられた（図1）。また、新しい NUPT ほど長く、除去の過程で急激に断片化が進むことが示された。

多くの種において、葉緑体から核へのゲノム断片の移行は現在も一定の頻度で起きているが、移行断片のうち大多数は移行後初期に核ゲノム中から除去される。その中には、今回の方法では検出できないほどごく初期に除去されるものも少なくないと考えられる。そして、少数のものがその後も維持されている、という NUPT の維持・除去機構の一般法則がみえてきた（図2）。

今後、現在 NUPT が存在する核ゲノム領域の特徴やそれぞれの挿入時期との関係を詳細に調査することで、維持・除去のパターンを理解し、植物のゲノムの進化過程を解明する一助となることが期待される。

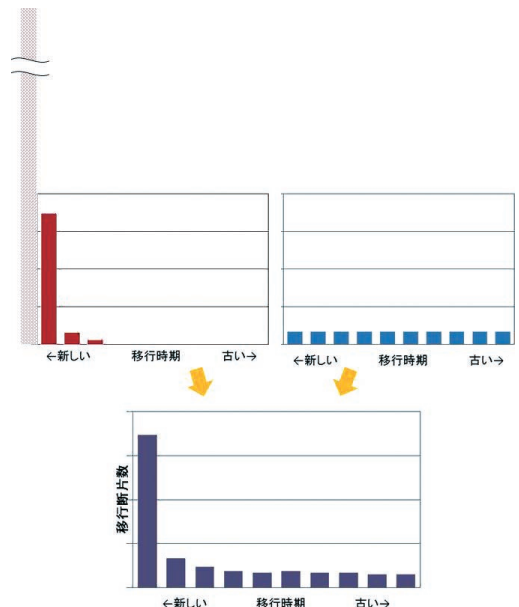


図2. NUPT の維持・除去パターン（概念図）

有害なもの（おそらくは大多数：赤）が移行後初期に核ゲノム中から除去され、中立なもの（青）が維持される。このような一般的なパターンがあると考えられる。



植物の DNA 損傷チェックポイント因子 SOG1 は動物ガン抑制遺伝子 p53 のカウ ターパートか？

愿山 (岡本) 郁
よしやま おかもと かおる

奈良先端科学技術大学院大学 バイオ
サイエンス
京都産業大学 総合生命科学部
生命資源環境学科

DNA 損傷応答とは、DNA 損傷が軽微な場合には、チェックポイントを活性化することで一過性に細胞周期の進行を停止して効率よく DNA を修復するが、DNA の修復が不可能なほど損傷が重篤な場合には、アポトーシスを誘導することで異常細胞の蓄積を防ぐシステムである (図 1 (A))。生物の DNA は、通常的环境下においても、外界からは紫外線や自然放射線、生体内では活性酸素などによって常に損傷を受けているため、DNA 損傷応答は遺伝情報を安定に維持するために重要な仕組みである。動物ではセンサー (ATM, ATR など) が DNA 損傷や DNA 複製フォークの進行停止を認識し、トランスデューサー (CHK1, CHK2 など) がシグナルを下流に伝え、エフェクターが細胞周期の停止や DNA 修復、そしてアポトーシスに直接関わる因子を誘導する。ガン抑制因子 p53 は多くの遺伝子の制御を行う転写因子であり、DNA 損傷応答を統括する役割を果たしている。植物においては、センサーである ATM や ATR のホモログは見つかっているが、その下流で働く CHK1, CHK2 そして p53 のホモログは見つかっていない

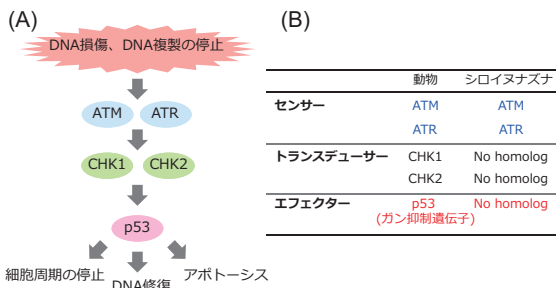


図 1 DNA 損傷応答と関与する主な因子

(A) DNA 損傷応答 (動物)。(B) DNA 損傷応答に関与する主な因子。植物では、動物で同定されている因子の一部が見つかっていない。

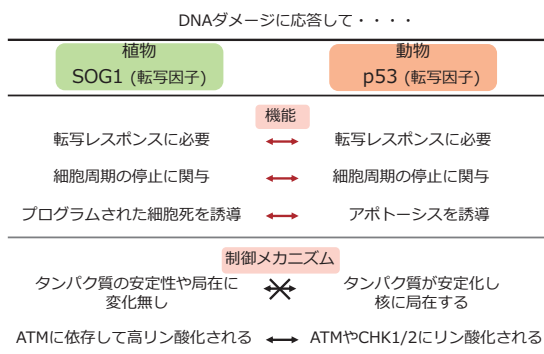


図 2 SOG1 と p53 の機能と制御メカニズムの比較
赤い矢印：共通点、黒い矢印：ほぼ共通する点、×：相違点



愿山 (岡本) 郁

真木壽治

梅田正明

かった (図 1 (B))。このことから、植物は動物とは異なる、独自のシグナル伝達システムを持っている事が予想された。

我々は植物だけに存在する DNA 損傷応答因子として初めて、シロイヌナズナの転写因子 SOG1 を同定し、SOG1 が DNA 損傷に反応して、100以上の遺伝子の転写を誘導するマスターレギュレーターであること、さらには細胞周期の停止や、DNA 修復の活性化、そしてプログラムされた細胞死の誘導に必須である事を示してきた^{1,2)}。また、SOG1 は DNA 損傷に反応して ATM 依存的に高リン酸化され、この高リン酸化は SOG1 の機能に重要である事も明らかにした。このような SOG1 の機能や活性化メカニズムは、動物の p53 と大変似通っているため、動物における p53 の役割を、植物では SOG1 が担っていると考えられた (図 2)。興味深い事に、このように多くの共通点が認められる SOG1 と p53 のアミノ酸配列は全く異なっていることから、植物は、進化的に動物と分岐した後に SOG1 を独自に獲得したと考えられる (図 3)。今後は、SOG1 と相互作用する因子の同定や、SOG1 の直接のターゲット遺伝子を明らかにすることで、植物が独自に持つ DNA 損傷応答の全容を解明し、植物が進化の過程において、DNA 損傷に対してどのように対処してきたのかを明らかにしていきたいと考えている。

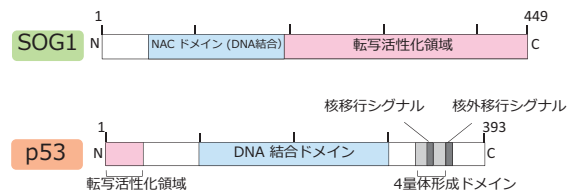


図 3 シロイヌナズナ SOG1 と動物 p53 のアミノ酸配列
SOG1 は植物特有の転写因子が共通してもつ NAC ドメインを持っている。

- 1) Yoshiyama K, Conklin PA, Huefner ND, Britt AB. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2009)
- 2) Furukawa T, Britt AB *et al. DNA repair* (2010)



ヒト 4q-ter に存在する複数遺伝子の量比は、頭蓋顔面骨形成に関与する

田村
たむら

勝
まさる

国立遺伝学研究所 系統生物研究センター
哺乳動物遺伝研究室

ヒト 4 番染色体の長腕領域が重複することにより、成長不良、頭蓋顔面骨低形成、先天性心疾患、腎形成不全、軸前側多指症などの症状を示す 4 番染色体長腕部分重複症が生じます。この病気は稀な染色体異常疾患で原因遺伝子、表現型発症メカニズム等は全く明らかにされていませんでした。前回までの遺伝学会年会において、私たちは遺伝学的解析から自然発症、不完全優性突然変異マウスで、軸前側多指症 [図 1] を示す Recombination-induced mutation 4 (*Rim4*) が、(1) 6 番染色体に 8 番染色体約 6.5Mb のゲノム断片 (この領域はヒト 4 番染色体 4qter の相同領域であり、17 遺伝子が存在) が転座していること、(2) Otsuka ら [参考文献 1] により報告された 4 番染色体長腕部分重複症の患者さんと染色体重複領域が類似していること、(3) その患者さんと共通の表現型を多くもつこと、即ち *Rim4* は、4 番染色体長腕部分重複症のモデルであることを報告しました。これらのことは、4 番染色体長腕部分重複症と *Rim4* に共通する表現型の原因遺伝子は、*Rim4* 重複領域に存在する 17 遺伝子中に含まれているであろうことを示しています。さらに (4) 多指症などの表現型原因遺伝子を同定したことも報告してきました。

今回、私たちは *Rim4* の頭蓋顔面形態異常 [図 2] に焦点を絞り、この表現型を司る遺伝子の同定を試みました。手法は、*Rim4* と責任候補遺伝子のノックアウトマウスを交配し、当該遺伝子のみを正常量に戻す遺伝子量補正実験



図 1 *Rim4* における軸前側多指症

Rim4 ヘテロマウスの右後肢、軸前側 (親指側) 多指症を示しました。*Rim4* ホモマウスでは重度の多指症に加え半肢症 (hemimelia: 肢の正常構造の一部を欠損する先天性奇形で *Rim4* では脛骨が形成不全となります) の症状を呈します。

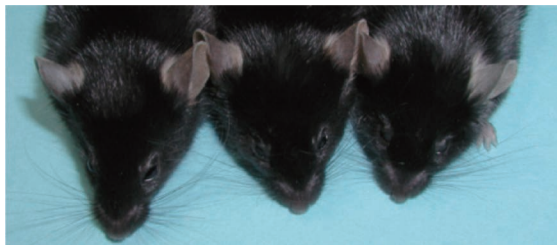


図 2 *Rim4* における頭蓋顔面形態異常

左より野生型、*Rim4* ヘテロ、*Rim4* ホモマウス。*Rim4* ホモマウスでは頭が小さく、特に前後軸方向に顕著な異常が見られます。



田村 勝

城石俊彦

(表現型が消失すれば量補正遺伝子 = 原因遺伝子) や様々なノックアウトマウス同士を交配して、人為的に遺伝子量バランスを崩壊させる実験です。その結果、*Rim4* で増幅している 17 遺伝子の内、少なくとも 2 遺伝子は膜性骨化に影響を及ぼし、*Rim4* の頭蓋顔面骨形成異常に関与する事を見いだしました [図 3]。

先天性染色体異常疾患であるトリソミーやモノソミーは、ヒト新生児の約 1 % に生じていると言われています。頭蓋顔面骨形成異常は多くの先天性染色体異常疾患に見られる表現型ですが、その表現型に結びつく原因遺伝子はほとんど解明されていません。疾患研究を行う上で強力なツールであるモデルマウスを用いた今回の研究により、4 番染色体長腕部分重複症における頭蓋顔面骨低形成原因の一端を明らかにする事ができました。今後は、今回見いだした原因遺伝子がどのようにして当該表現型を引き起こすのか、その分子メカニズムを解明したいと考えています。

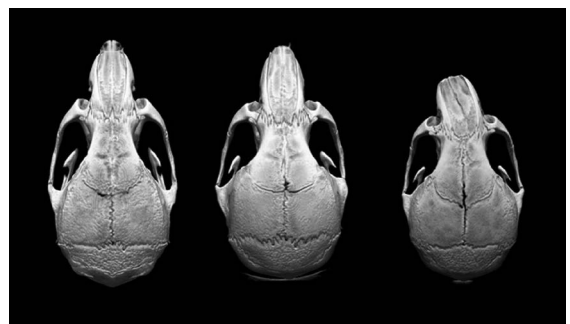
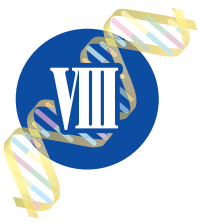


図 3 遺伝子量補正による表現型の復帰

野生型 (左)、*Rim4* と遺伝子 KO マウスのトリプル変異体 (中央)、及びダブル変異体 (右) における頭部 X 線 CT 画像を示しました。トリプル変異体ではダブル変異体よりも表現型が野生型に近い事が解ります。

参考文献 1

Otsuka, T. *et al.* Duplication of chromosome 4q: renal pathology of two siblings. *Am. J. Med. Genet. A.* **134**, 330-333 (2005).



複製チェックポイントと染色体高次構造を仲介する新規因子による遺伝的組換え開始制御

伊藤
いとう

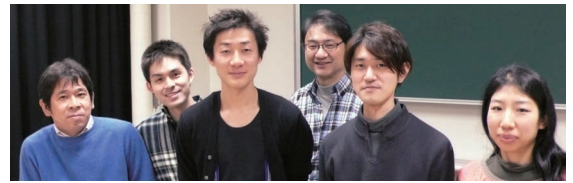
将
まさる

東京大学大学院 総合文化研究科
広域科学専攻 生命環境科学系

真核生物は、減数分裂期において両親由来のゲノム DNA を組換え、子孫に遺伝的多様性をもたらす（遺伝的組換え）。遺伝的組換えは、DNA 複製後に DNA 二本鎖切断（DSB: DNA double-strand break）が生じ、その後、切断された DNA 末端が無傷の相同染色体の相同な DNA 鎖内に侵入することで相同組換えが起こり、ゲノム情報が再編成される現象である（図 1）。

減数分裂期に入ると DNA が複製され、次いで染色体に「軸」と「ループ」と呼ばれる高次構造が形成される（図 2）。ループ部には「組換えホットスポット」という領域が含まれ、この領域で DSB が生じる。一方で、軸部構成因子の変異株で DSB に異常が見られたことから、ホットスポットとは空間的に隔たれた軸部も、DSB に関与することが示唆されていた。しかし、軸とループからなる染色体高次構造を介して DSB がどのように制御されているのか、詳細な分子機構は明らかになっていなかった。

今回我々は、分裂酵母（*Schizosaccharomyces pombe*）を用いて DSB 制御機構の解明に取り組んだ。その結果、DSB 形成に関わるタンパク質群は、「DSBC 複合体」と「SFT 複合体」の 2 種の複合体を形成することがわかった。DSBC 複合体の中核をなす Spo11（分裂酵母では Rec12）という種間で保存されたタンパク質は、基本的にループのホットスポットで DSB を導入する。一方、SFT 複合体は軸部全域に結合しているが、その一部はループのホットスポットにも結合していた。このことから、軸-ループ間に相互作用が生じ、DSBC 複合体と SFT 複合体が結びつき、DSB が形成されることが示唆された。減数分裂期前 DNA 複製が完了すると、複製チェックポイントが解除され、Mde2 という第 3 グループの DSB 形成因子が発現する¹⁾。Mde2 は、SFT 複合体のホットスポットにおける安定的結合を促進し、ループ部にあるホットスポットを軸部に連結させる働きを



山田貴富、山田真太郎、伊藤 将、太田邦史、久郷和人、小田有沙



三好知一郎 古市真樹、正井久雄 廣田耕志

持つことがわかった。Mde2 により軸-ループの連結が生じると、DSBC 複合体がホットスポットに作用して DSB が形成され、遺伝的組換えが開始される。すなわち、Mde2 が、DNA 複製、染色体高次構造形成、DSB 形成因子の集合を統合的に調整する、新規の機能を持った組換え開始因子（liaisonin; liaison はフランス語で“結びつける”の意）として働いていることが、今回初めて明らかになった（図 3）²⁾。

今回、分裂酵母を用いて liaisonin の存在を明らかにしたが、データベースの検索からは Mde2 のホモログを見出すことはできなかった。しかしながら、Spo11 を含む多くの DSB 因子は進化的に保存されていることが既に報告されており³⁾、他の真核生物においても同様の組換え制御機構が存在すると考えられる。今後、Mde2 の更なる機能解明を行うと共に、出芽酵母やマウスなどを用いて分子機構の保存性を検証していきたい。

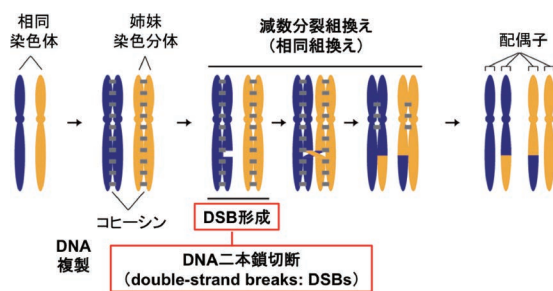


図 1. 減数分裂の進行

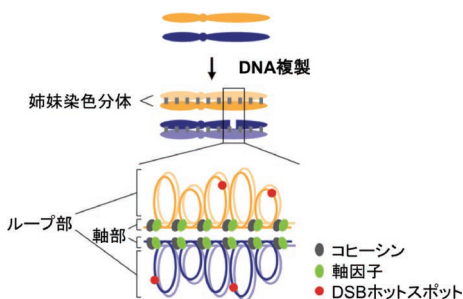


図 2. “軸-ループ”染色体高次構造

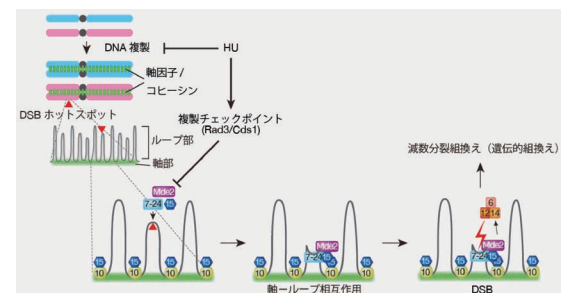
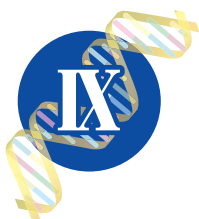


図 3. 分裂酵母における DSB 制御モデル

SFT 複合体は Rec7-15-24、DSBC 複合体は Rec6-12-14 によって構成される。SFT 複合体の Rec15 は軸因子 Rec10 依存的に軸部へと結合する。DNA 複製完了後に発現する Mde2 は SFT 複合体を安定化し、ループ部のホットスポットに結合する。Mde2 はさらにホットスポットと軸部を連結し（軸-ループ相互作用）、最終的に DSBC 複合体をホットスポットへと呼び込み、DSB が形成される。

引用文献

- 1) Ogino and Masai, 2006, *J. Biol. Chem.*, 281, 1338-1344
- 2) Miyoshi, Ito *et al*, 2012, *Mol. Cell*, 47, 722-733
- 3) Kumar *et al*, 2010, *Genes Dev.*, 24, 1266-1280



肝臓がん27症例の全ゲノム解析

藤本 明洋
ふじもと あきひろ

理化学研究所 ゲノム医科学研究セン
ター

がんは正常細胞のゲノムに突然変異が蓄積することによって起こる「ゲノムの疾患」であり、ゲノム異常の網羅的解析により、発症メカニズムの解明と新規治療法の開発に大きく貢献することが可能であると考えられている。今日のシーケンス技術の爆発的進歩により、がんゲノムの異常を包括的に解析することが可能となった。

理化学研究所・ゲノム医科学研究センターは、国立がん研究センター等と共同で、27例の肝臓がん（HBV 関連11例、HCV 関連14例、非ウイルス性2例）の全塩基配列を解読した。我々は、これらの膨大な塩基配列の解析のために解析パイプラインの構築を行い、点突然変異、挿入欠失変異、リアレンジメントの検出を行った。その結果、平均11,810個の点突然変異、813個の短い挿入・欠失、21個のリアレンジメントが検出された（図1）。点突然変異の置換パターンを解析したところ、肝臓がんでは、C>T/A>G 変異が有意に多いことが分かった（図2）。また、置換パターンは飲酒の習慣等の環境要因の影響を受けることが示唆された。さらに、遺伝子ごとに突然変異数の検定を行ったところ、15遺伝子に有意に多い突然変異が観察された。これらの遺伝子には、既知のがん遺伝子である *TP53* や *CTNNB1* に加えて、*ARID1A* 等のクロマチン制御遺伝子が含まれていた。クロマチン制御遺伝子には、機能的影響が大きな変異（ナンセンス、挿入・欠失、スプライシングサイト変異）が有意に多く、27症例の肝臓がんのうち、約半数の症例がクロマチン制御遺伝子に突然変異を持つことが明らかとなった（図3）。本研究により、肝臓がんの突然変異のパターンは環境の影響を受けること、肝臓がんにはクロマチン制御遺伝子の突然変異が重要な役割を果たしていることが示唆された。

最近のゲノムシーケンス解析により、多くの新規ドライバー遺伝子（がんの原因となる遺伝子）が検出されているが、一方で、多くのドライバー遺伝子の頻度は低く、がんゲノムは非常に多様性に富むことも明らかとなってきた。発がんのメカニズム解明には、より多くのがんゲノムのシーケンスを決定し、臨床情報を用いた層別化解析を行うことが必要であると考えられる。

*本研究は国際がんゲノムコンソーシアムの一環として行われた研究であり、共同講演者のなかに入っていない方も含め、多くの方が貢献されています。この場をお借りして感謝致します。

論文

Fujimoto A, Totoki Y (equally contributed) Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet* 44, 760–764.



集合写真（左）理化学研究所ゲノム医科学研究センター がんゲノムグループ（右）国立がん研究センター 柴田分野長と十時ユニット長

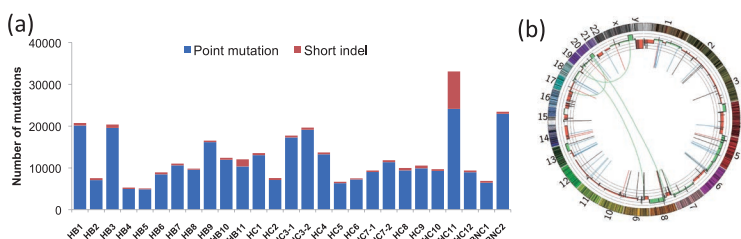


図1 (a) 点突然変異と挿入・欠失変異の数、(b) 検出された構造異常の例

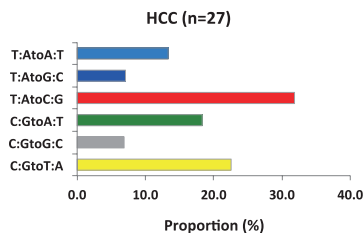


図2 肝臓がん（HCC）における点突然変異のパターン

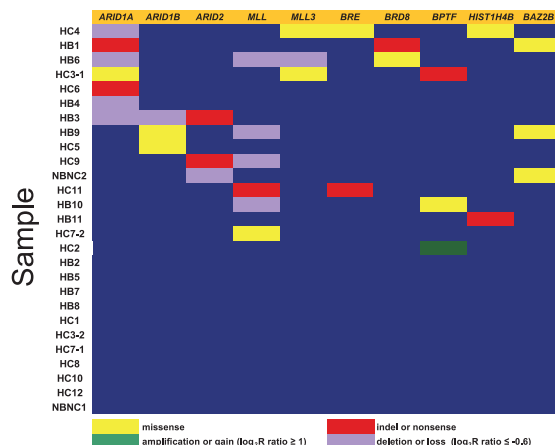
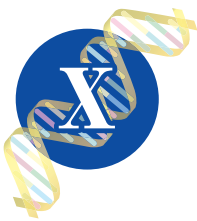


図3 肝臓がん27症例におけるクロマチン制御遺伝子の変異
青：変異なし、黄：ミスセンス変異、赤：挿入・欠失変異またはナンセンス変異、紫：欠失、緑：コピー数の増加



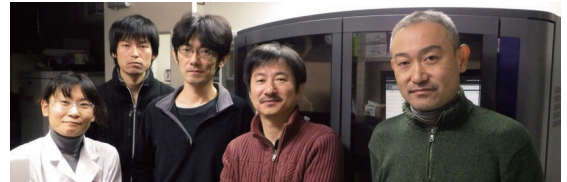
紫外線高感受性症候群の責任遺伝子 UVSSA の同定と RNA ポリメラーゼ修飾の分子機能解析

荻
おぎ

朋男
とも お

長崎大学 がん・ゲノム不安定性研究
拠点 (NRGIC) 長崎大学 大学院医
歯薬学総合研究科 附属原爆後障害医
療研究施設 分子医学研究分野

紫外線高感受性症候群 (UV-sensitive syndrome: UV^S) は、日光過敏を特徴とする常染色体劣性の遺伝性皮膚疾患で、1995年に熊本大学の山泉克先生により命名されました (1)。これまでの細胞生物学的な解析から、疾患原因は光 DNA 損傷の主要な修復機構である、ヌクレオチド除去修復機構 (NER) の機能喪失であることが知られています。NER 欠損性の遺伝性疾患には、UV^S の他に、皮膚がんを好発する色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum: XP) や、早期老化や発達障害を発症するコケイン症候群 (Cockayne syndrome: CS) などがあります。NER は、ゲノム全体の DNA 損傷を修復する、全ゲノム修復 (global genome repair: GG-NER) と、転写が活発な領域を効率的に修復する、転写共役修復 (transcription-coupled NER: TC-NER) に分類されますが、UV^S では TC-NER のみに欠損が見られます。TC-NER の分子装置は、基本転写因子 TFIIH を含み、DNA 修復のみならず転写を介した細胞機能の維持にも必須です。このため、UV^S と同様に TC-NER が欠損している CS では、全身性の重篤な症状が現れます。しかしながら、UV^S は CS 同様に TC-NER が完全欠損しているにもかかわらず皮膚に限定された軽微な病態を示し、既存の TC-NER の作用モデルでは CS の重篤な病態との違いを説明す



左から中沢由華、佐々木健作、荻 朋男、吉浦孝一郎、光武範吏 (原研遺伝の次世代ゲノム解析装置の前で)

ることは困難です。

我々の研究グループでは、UV^S 日本人 2 症例に対して全エクソーム解析を実施し、20年来不明であった UV^S の責任遺伝子の 1 つ UVSSA (*KIAA1530*) を直接同定しました (2) (UVSSA 遺伝子は、当研究グループの他にも、大阪大学の田中亀代次特任教授ら、エラスムス大学の研究グループでも独立して発見しています)。UVSSA 遺伝子は分子量 80kDa の機能未知の蛋白質をコードしており、生化学的/細胞生物学的な機能解析の結果、DNA 損傷箇所まで停止した転写型高リン酸化 RNA polIIo を安定的にユビキチン化修飾することがわかりました (図 1)。RNA polIIo の安定的なユビキチン化には、UVSSA 蛋白質の N 末端に存在するユビキチン結合性の VHS ドメインが必須であり、今回新たに見つかった UV^S 症例では、この VHS ドメインのユビキチンと相互作用すると考えられる α ヘリックスにアミノ酸置換変異 (p. Cys32Arg) が存在することがわかりました。また、UV^S 症例由来細胞では、この安定的ユビキチン化が見られず、紫外線照射により RNA polIIo は分解されることが確認されました。一方で CS 細胞では、RNA polIIo の安定的なユビキチン化修飾も分解も生じませんでした。以上のことから、この RNA polIIo の安定的ユビキチン化修飾は、TC-NER の進行を調節する作用を担っていると考えられます (図 2)。DNA 損傷箇所に RNA polIIo が長時間滞留するとアポトーシスが誘導されます。正常細胞では、RNA polIIo の安定的なユビキチン化修飾と TC-NER 反応の進行により速やかな DNA 損傷の除去と転写の再開が行われます。しかしながら、CS 症例では停止した RNA polIIo の除去が行えないためアポトーシスが誘導され、これにより重篤な症状を発症すると考えることが可能です。これに対して UV^S 症例では、RNA polIIo が分解除去されることで、TC-NER が欠損するにもかかわらず、軽微な光線過敏を発症するのみであると理解することが可能です。

今後 UVSSA 蛋白質の機能解析を進めることで、TC-NER 開始反応の詳細な分子メカニズムを解明をしたいと考えています (図 2)。さらには、CS と UV^S の病態比較をすることで、DNA 損傷と転写阻害の蓄積による細胞老化のメカニズム解明の糸口とし、将来的には抗老化薬の開発につなげてゆきたいです。

参考文献

1. Itoh, T., Fujiwara, Y., Ono, T. & Yamaizumi, M. UVs syndrome, a new general category of photosensitive disorder with defective DNA repair, is distinct from xeroderma pigmentosum variant and rodent complementation group I. *Am J Hum Genet* 56, 1267-76 (1995).
2. Nakazawa, Y. et al. Mutations in UVSSA cause UV-sensitive syndrome and impair RNA polymerase IIo processing in transcription-coupled nucleotide-excision repair. *Nat Genet* 44, 586-92 (2012).

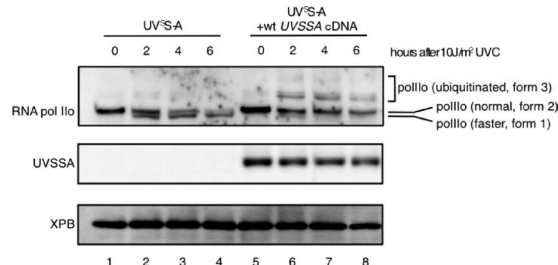


図 1 UVSSA 蛋白質による RNA ポリメラーゼのユビキチン化

UVSSA 発現細胞では、紫外線による DNA 損傷誘導により RNA ポリメラーゼがユビキチン化される。

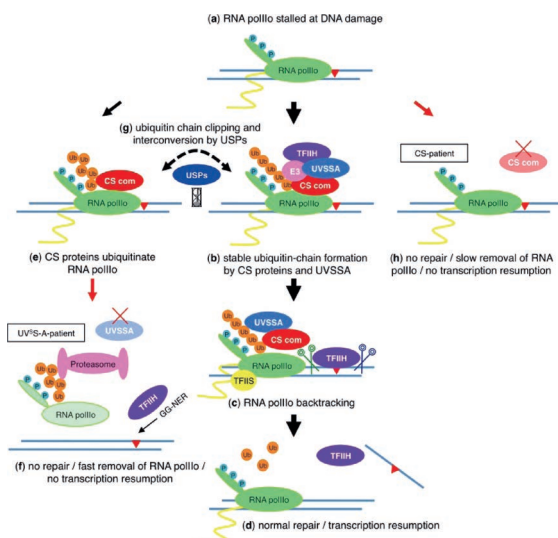
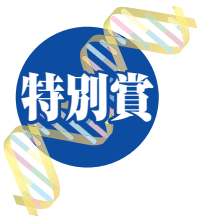


図 2 UVSSA による転写共役 DNA 修復の新しいモデル



DNA demethylation in the *Arabidopsis thaliana* female gametophyte: is DEMETER alone?

Diana M Buzas

Plant Reproductive Genetics, Graduate School of Biological Sciences, Nara Institute of Science and Technology

Cytosine methylation can make a significant contribution to epigenetic control of gene expression in plants as well as animals. Although it is considered as a stable, heritable modification of DNA, cytosine methylation may also undergo dynamic changes during development. DNA replication can either propagate or dilute out methylated cytosines, and, in addition, enzymatic removal and alteration can also take place. However, identifying DNA demethylating enzymes is greatly complicated by the fact that they are often lethal when mutated, and also because they act in narrow developmental windows, often in the gametes.

In *Arabidopsis thaliana*, the DNA glycosylase DEMETER is believed to act before fertilization in a single cell of the female gametophyte (termed the central cell; coloured blue in Figure B, left) and to demethylate a set of genes via the base excision repair pathway, thus facilitating their maternal-specific transcriptional activation.

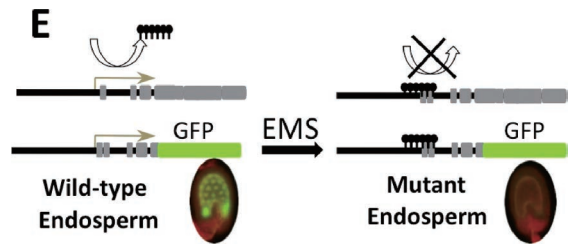
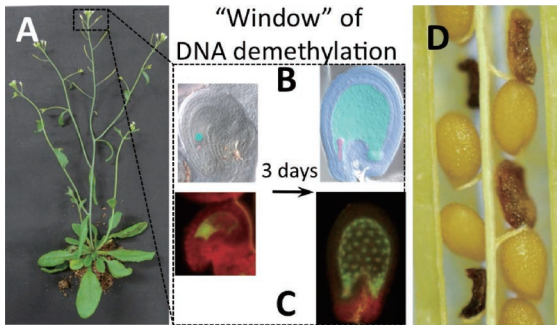
The central cell divides after fertilization to generate the endosperm, the placenta equivalent (blue in Figure B, right), which also expresses maternal genes. When a *demeter* mutation is inherited by the female gametophyte, endosperm divisions do take place initially, but the seeds later



Diana M Buzas, Yukiko Sugimoto, Yuki Kinoshita, Tetsu Kinoshita

abort (Figure D; segregating mutant brown seeds and wild-type yellow seeds).

The transcriptional activation of specific genes in the central cell and endosperm in wild type, as well as the lack of such activation in *demeter* mutants, have been used as recognizable hallmarks of DNA demethylation. Such hallmarks are most easily visualized in plant lines expressing a GFP reporter (Figure C) placed under the control of a native DNA region that directs maternal gene expression (Figure E, black bar). We mutagenized such a line and identified other DNA demethylating components.



References

- Choi *et al.*, *Cell* **110**, 33 (2002).
- Kinoshita *et al.*, *Science* **303**, 521 (2004).

BP 賞 選 考 内 規

1 概 要

Best Papers (BP) 賞の選考には BP 賞選考委員が当たる。選考委員会は、以下の規定による BP 賞投票権者の投票結果を集計し、その得票数に従って、BP 賞受賞講演を選考する。選考結果は、オブザーバーとして選考委員会に出席する遺伝学会会長と大会準備委員長の承認を経て、正式なものとする。

2 BP 賞投票権者

評議員会メンバー（会長、幹事、役員、評議員）、編集委員と編集顧問および各セクションの座長を投票権者とする。BP 賞選考委員に任命されても投票権は失わないものとする。

3 BP 賞選考委員

BP 賞選考委員は、本部企画として企画・集会幹事が発議し、毎年幹事会内に設置する。委員は、学会長と大会準備委員長の承諾を得て企画・集会幹事が選考し、幹事会の承認をもって正式なものとする。委員会の構成は通常以下のようなものとする。

- 1) 各幹事と大会準備委員会メンバー若干名（プログラム委員が望ましい）。
- 2) 必要な場合は、評議員や編集委員からも委員を選考することができる。
- 3) 学会長と大会準備委員長はオブザーバーとする。
- 4) 委員は、会長と大会準備委員長の承認を得て、委員のなかから選ばれる。

4 投票方法

- 1) **投票用紙**：投票は記名投票として、投票用紙には「投票者氏名欄」「全ての講演番号」「チェック欄」「推薦欄」「備考欄」を入れる。
- 2) **投票用紙の配布**：BP 賞投票権者には BP 賞選考内規と投票用紙を前もって本会から郵送する。紛失した場合などは、大会事務局で代わりをもらうことができる。
- 3) **評議会メンバー・編集委員・編集顧問の投票（一般投票）**：聴講した講演はチェック欄に“レ”印を入れる。その中で、特に優れた講演を◎、優れた講演を○で、推薦欄に記す。◎と○は、合わせて1割程度とする。なお、投票者自身が共著者になっている講演は、備考欄に「キ」と記し、それを推薦することはできない。
- 4) **座長の投票（座長推薦）**：司会した講演にチェック欄に“ザ”を記す。その中から、特に優れた講演を◎、優れた講演を○で、推薦欄に記す。該当無しでも構わないが、必ず投票すること。この投票を「座長推薦」とする。また、座長は、聴講した講演に対しても投票することができる。この投票は、上述3)一般投票の方法に準拠する。
- 5) **重複推薦**：評議会メンバー・編集委員・編集顧問が座長となった場合は、上記4)座長の投票に準拠する。
- 6) **投票箱の設置**：大会本部に投票箱を設置する。投票終了は大会全日程終了後とし、それ以後の投票は認めない。

5 集計と選考の方法

- 1) **開票**：投票終了後、複数の選考委員立会いのもとで、直ちに開票する。
- 2) **集計方法**：一般投票と座長推薦は別々に集計する。一般投票に関しては、聴講数と推薦数を別々に集計し、それぞれの講演の「得票率」を計算する。また、「座長推薦」された講演のリストを作成する。
- 3) **選考方法**：一般投票による得票率順を明らかにした上で、分野別のバランスを考慮し、座長推薦の結果を適当な比率で換算し得票率に加算する。この合計得票率順に BP 賞受賞候補講演を選考する。座長推薦の比率は選考委員会で協議して決める。
- 4) **BP 賞受賞講演の承認**：3)の結果を、オブザーバーとして参加している会長と大会準備委員長に諮り、その承認を経て正式な BP 賞受賞候補講演とする。
- 5) **BP 賞受賞講演数**：10講演程度を目安に選考するが、分野間のバランスなどを考慮し、ある程度の増減はできるものとする。

6 選考の公正および選考委員・オブザーバーの辞任

- 1) 集計が終わった段階で、選考委員およびオブザーバー自身が共同発表者となっている講演が、受賞講演予定数の3倍以内の順位にノミネートされていた場合、直ちに選考委員およびオブザーバーを辞任する。この処置により、選考委員が激減する場合は、選考委員会は新たな委員を招聘することが出来るものとする。
- 2) なお、辞任した選考委員およびオブザーバーに関しては、その氏名をそれ以後のサーキュラー、学会ホームページ、大会ホームページ等からは削除する。
- 3) こうした処置により、選考委員やオブザーバーになっていても、BP 賞の受賞チャンスを失うことがないようにする。

7 BP 賞の発表

- 1) 選考委員会で正式決定した BP 賞候補の筆頭講演者には、その旨通知するとともに原稿を依頼する。
- 2) 期限内に原稿を受理した BP 賞候補のみを正式な BP 賞と認め、その筆頭講演者に講演者全員分の賞状を発送するとともに、受理した原稿を本会記事やサーキュラー、学会ホームページ、あるいは大会ホームページ等に掲載する。
- 3) 期限内に原稿を受理できなかった BP 賞候補に関しては、受賞を辞退したと見なし、BP 賞のリストから削除する。

8 雑 則

この内規に定めるもののほか、この内規の施行については必要な事項は、日本遺伝学会幹事会・評議会の合意をもって定める。

附 則

この内規は、平成19年度遺伝学会岡山大会から施行する。

Genes & Genetic Systems 第87巻5号 (付録)
2013年2月8日発行 非売品
発行者 五條堀 孝
印刷所 レタープレス株式会社
Letterpress Co., Ltd. Japan
〒739-1752 広島市安佐北区上深川町809-5番地
電話 082 (844) 7500
FAX 082 (844) 7800

発行所 日本遺伝学会
Genetics Society of Japan
静岡県三島市谷田1111
国立遺伝学研究所内

学会事務取扱
〒411-8540 静岡県三島市谷田・国立遺伝学研究所内
日本遺伝学会
<http://gsj3.jp/>
(電話・FAX 055-981-6736)
(振替口座・00110-7-183404)
加入者名・日本遺伝学会

国内庶務, 渉外庶務, 会計, 企画・集会, 将来計画,
編集などに関する事務上のお問い合わせは, 各担当幹
事あてご連絡下さい.
乱丁, 落丁はお取替えます.