



若手研究者が語る

21世紀の遺伝学(XI)

日本遺伝学会第86回大会 Best Papers 賞



I 線虫 *C. elegans* における温度適応を制御する神経システム

○宇治澤知代、園田 悟、太田 茜、久原 篤
(¹甲南大学 大学院自然科学研究科/統合ニューロバイオロジー研究所)



II 枯草菌 SigI の制御における糖脂質の影響

○松岡 聡¹、野辺加織²、松本幸次¹、原 弘志¹
(¹埼玉大学 大学院理工学研究科、²埼玉大学 理学部 分子生物学科)



III 四肢発生過程における染色体高次構造形成を介した遺伝子発現調節機構

○武藤彰彦¹、池田晋吾¹、Martha E. Lopez-Burks²、菊池 裕¹、Anne L. Calof³、Arthur D. Lander²、Thomas F. Schilling²
(¹広島大学 大学院理学研究科、²Dept. Developmental & Cell Biol., University of California, Irvine、³Dept. Anatomy & Neurobiol., University of California, Irvine)



IV GGGGCC リピート RNA を発現する新規 ALS モデルショウジョウバエの樹立と病態解析

○上山盛夫¹、石黒太郎^{1,2}、藤掛伸宏¹、今野卓哉³、小山哲秀³、小野寺理³、和田圭司¹、永井義隆¹
(¹独立行政法人 国立精神・神経医療センター 神経研究所 疾病研究第四部、²東京医科歯科大学 医学部 脳神経病態学、³新潟大学 脳研究所 神経内科)



V ヒストン脱メチル化因子 Jmjd3 による眼形成遺伝子 *pax6* の発現制御

○川口 茜¹、越智陽城²、須藤則広³、荻野 肇¹
(¹長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部、²山形大学 医学部 メディカルサイエンス推進研究所、³東京女子医科大学 解剖学教室)



VI 大腸菌損傷乗り越え型 DNA Polymerase IV の複製フォークにおける役割

○古郡麻子¹、池田美央¹、西川義人¹、秋山昌広¹、片山 勉²、Robert P. Fuchs³、真木寿治¹
(¹奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 原核生物分子遺伝学研究室、²九州大学 薬学研究院 分子生物薬学分野、³Cancer Research Center of Marseille, CNRS, Marseille, France)



VII イネの小穂形態を制御する遺伝子の相互作用

○佐藤大輔、平野博之
(東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻)



VIII 異種融合型 DnaA による複製開始複合体中の DnaA 分子の配向性解析

○野口泰徳、崎山友香里、片山 勉
(九州大学 大学院薬学研究院 分子生物薬学分野)



IX RNAPII-CTD Ser7 のリン酸化は新生 non-coding RNA のクロマチン結合を安定化させることで、RNAi 依存的ヘテロクロマチン形成を制御する

○梶谷卓也^{1,2}、加藤太陽³、近重裕次⁴、平岡 泰^{4,5}、木村 宏⁵、大川恭之⁶、Damien Hermand⁷、村上洋太¹
(¹北海道大学 大学院理学研究院 化学部門 生物有機化学研究室、²京都大学 大学院医学研究科、³島根大学 大学院医学系研究科、⁴情報通信研究機構 未来 ICT 研究所、⁵大阪大学 大学院生命機能研究科、⁶九州大学 大学院医学研究院、⁷ナミュール大学)



X マウス始原生殖細胞における Dead end1 の機能解析

○新見夕姫¹、相賀裕美子²、鈴木 敦^{1,3}
(¹横浜国立大学 大学院工学府 機能発現工学専攻、²国立遺伝学研究所 系統生物研究センター 発生工学研究室、³横浜国立大学 大学院工学研究院 機能の創生部門)



XI チンパンジー親子トリオ全ゲノム解析による世代間直接変異率の推定

○郷 康広¹、辰本将司²、福多賢太郎²、野口英樹³、友永雅也⁴、平井啓久⁵、松沢哲郎⁴、阿形清和⁶、藤山秋佐夫²
(¹自然科学研究機構 新分野創成センター プレインサイエンス研究分野、²遺伝学研究所 比較ゲノム解析研究室、³遺伝学研究所 先端ゲノミクス推進センター、⁴京都大学 霊長類研究所 思考言語分野、⁵京都大学 霊長類研究所 遺伝子情報分野、⁶京都大学 理学研究科 生物科学専攻)

GSJ コミュニケーションズ

Proceedings of the Society

平成27年(2015) 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 線虫 *C. elegans* における温度適応を制御する神経システム

宇治澤知代

4

II 枯草菌 SigI の制御における糖脂質の影響

松岡 聡

5

III 四肢発生過程における染色体高次構造形成を介した遺伝子発現調節機構

武藤 彰彦

6

IV GGGGCC リピート RNA を発現する新規 ALS モデルショウジョウバエの樹立と病態解析

上山 盛夫

7

V ヒストン脱メチル化因子 Jmjd3 による眼形成遺伝子 *Pax6* の発現制御

川口 茜

8

VI 大腸菌損傷乗り越え型 DNA Polymerase IV の複製フォークにおける役割

古郡 麻子

9

VII イネの小穂形態を制御する遺伝子の相互作用

佐藤 大輔

10

VIII 異種融合型 DnaA による複製開始複合体中の DnaA 分子の配向性解析

野口 泰徳

11

IX RNAPII-CTD Ser7 のリン酸化は新生 non-codingRNA のクロマチン結合を安定化させることで、RNAi 依存的ヘテロクロマチン形成を制御する

梶谷 卓也

12

X マウス始原生殖細胞における Dead end1 の機能解析

新見 夕姫

13

XI チンパンジー親子トリオ全ゲノム解析による世代間直接変異率の推定

郷 康広

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)

遺伝子検査などのサービスが一般に浸透しつつある中、遺伝学研究はかつてないほど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いえません。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86回大会では、一般演題から12題が Best Papers (BP) 賞として選ばれました。受賞者の皆様には素晴らしい研究成果を挙げられたこと、その成果を熱意を持ってわかりやすく的確に発表することに成功したこと、そしてそれが高く評価されたことを心よりお祝いを申し上げます。また、大会準備に関わった皆様、学会にて発表を行い、また参加された会員の皆様、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、審査にご協力いただいた皆様に、深く感謝を申し上げます。

BP 賞は「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」名誉ある賞です。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。今回は受賞に至らなくて、もう少しで手が届く方も大勢いらっしゃると思います。次回も良い発表をぜひお願いいたします。

選考は、評議員、編集顧問、編集委員、幹事、座長による投票に基づいて行われるため、分野や時間帯による聴講投票権者数にばらつきがあり、今回は投票権者数に3名から21名まで幅がありました。投票者数の違いによる得票数の不平等をなくすために、聴講数に対する推薦率という形で選出順位が決められていますが、改善提案があれば是非ご一報ください。

今回の受賞演題から、次期の東北大会のプレナリーワークショップにおける受賞講演が選ばれます。研究内容はもちろん、発表も質が高く、異分野であっても参考になるものばかりです。総会前の他講演と重ならない時間枠に発表時間が設定されておりますので、ぜひ聴講していただきたいと思います。



線虫 *C. elegans* における温度適応を制御する神経システム

宇治澤知代
うじさわともよ

甲南大学 大学院自然科学研究科／
統合ニューロバイオロジー研究所

我々は、動物が温度環境の変化に適応する仕組みを明らかにすることを目指しています。温度は生体反応に直接的に影響する環境情報です。そのため、温度変化に対する生体適応は、生命の生存と繁殖に必須の生体システムと考えられます。私たちはこの分子機構を解明するためにシンプルな実験動物である線虫 *C. elegans* を用いて解析を進めています。これまでに線虫には高温に対する耐性機構が報告されていましたが、今回、私たちの研究室では、低温に対する耐性機構として低温への適応現象を見つけました。この低温適応現象とは、20℃で飼育された野生株は2℃の低温におかれると生存できませんが、15℃で飼育された個体は、2℃の低温に置かれても生存できるという現象です

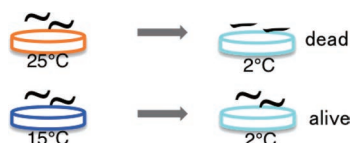


図1 *C. elegans* の低温適応

20℃で飼育した個体は2℃の低温を与えると死んでしまうが、15℃で飼育した個体は2℃の低温を与えても生存できる。

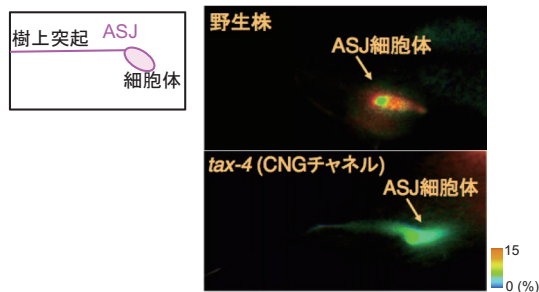


図2 ASJ 感覚ニューロンのカルシウムイメージング

野生株の ASJ 感覚ニューロンでは17℃から23℃の温度変化刺激に対して反応がみられるが、*tax-4* 変異体では反応がみられない。文献1より改変。

(図1)。まず、どの組織が関与しているかを調べるために、筋肉や表皮の変異体を解析したところ、神経系の変異体でのみ20℃の低温適応に異常が観察されました。さらに、感覚ニューロンで機能している cGMP 依存性チャネル (TAX-4) の変異体でも同様の異常が観察されたため、細胞特異的のレスキュー実験を行い、低温適応を制御する感覚ニューロンの同定を試みました。その結果、光やフェロモンを感じる感覚ニューロンとして知られていた頭部感覚ニューロンの ASJ で顕著な回復が観察されました。それに加え、カルシウムイメージングを用いた神経活動の測定解析から、ASJ が温度変化刺激に対して反応することがわかりました。つまり、ASJ 感覚ニューロンは光やフェロモンだけでなく、温度も感じていることがわかりました (図2)。また、光と温度の情報伝達には受容体を除き、それ以外の分子は共通している可能性も示唆されました。さらに、遺伝学的解析から ASJ からはインスリンが放出され、腸などにあるインスリン受容体で受け取られた後、インスリンシグナル経路の下流で低温適応に関わる遺伝子の発現制御を行うことがわかってきました (図3)。

これまでに、生体の低温適応には脂質分子の組み合わせが影響しているという報告がありますが、今回の研究結果から、一对の感覚神経細胞が温度適応を制御するという、温度情報がどこで受け取られてどのようにして伝達されるのかがわかりました¹⁻³⁾。現在は、インスリンシグナル経路の下流で発現制御を受ける候補遺伝子の解析を進めており、脂質分子以外で低温適応へ影響を与える仕組みを解析したいと考えています。

- 1) Ohta*, Ujisawa* et al., *Nature Commun.*, 2014
- 2) Ujisawa, ohta et al., *Protocol Exchange*, 2014
- 3) Ujisawa, et al., *Protocol Exchange*, 2014

*: co-first author

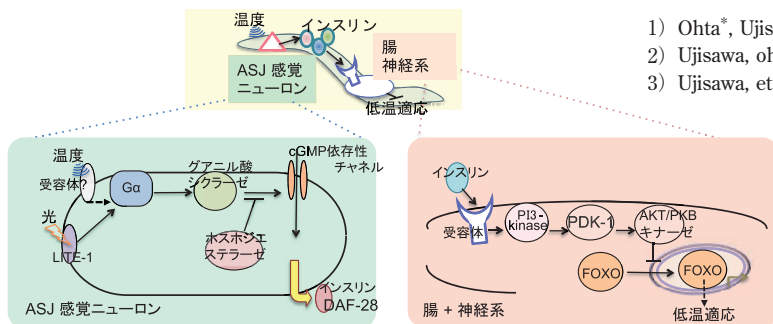
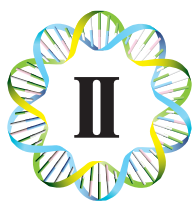


図3 温度適応の分子経路

単一の感覚ニューロンが個体の温度適応を制御する分子経路。温度は ASJ 感覚ニューロンで受容され、インスリン分子を放出する。それが腸などで受け取られ、インスリンシグナル経路を通して低温適応に重要な遺伝子の発現を制御している。



枯草菌 SigI の制御における糖脂質の影響

松岡
まつおか

聡
さとし

埼玉大学 大学院理工学研究科

枯草菌における糖脂質合成酵素 UgtP は、ジアシルグリセロールに UDP-グルコースを用いてグルコースを段階的に転移するグルコシルトランスフェラーゼである。UgtP によって合成される糖脂質は枯草菌膜脂質の約10%を占め、リン脂質と共に枯草菌生体膜を構成する主要な脂質である。枯草菌 *ugtP* 破壊株は対数増殖期において太く歪曲した形態を示し(図1)、桿菌の細胞形態維持に重要な *mreBH* の転写活性が上昇する¹⁾。*mreBH* は SigI レギュロンの一員であることから、枯草菌の細胞形態維持に糖脂質が関与する可能性が示唆された。

本研究では、枯草菌細胞形態維持における糖脂質の生理機能を明らかにするため、*ugtP* 破壊株における SigI の活性化機構に注目して解析を行った。SigI は非誘導条件では膜タンパクであるアンチシグマ因子 RsgI に捕捉され活性が抑制されている。また自身のプロモーターを認識することで自己制御している。SigI は熱応答シグマ因子として報告されたが、近年では必須の二成分制御系 WalKR と協調して細胞分裂等を制御しているとの報告がされている。そこで、*ugtP* 破壊によって SigI が誘導されるかを明らかにするため、SigI のプロモーター領域をクローニングして *lacZ* との転写融合株を作製した。野生株と比較して *ugtP* 破壊株では LacZ 活性が2倍に上昇したことから、*ugtP* を破壊して糖脂質を欠損すると SigI 活性が上昇することが示された。次に、SigI の活性制御において糖脂質のみの影響を調べるために、元来糖脂質を持たない大腸菌に *sigI-rsgI* オペロンを導入し、SigI 依存プロモーターとの *lacZ* 転写融合を活性の指標として用い、*ugtP* 発現の有無の影響について解析した(図2)。*ugtP* の導入・発現によって SigI の活性が *ugtP* 未導入時の半分に低下したことから、糖脂質が SigI の活性を制御している可能性が示唆された。これらの結果から SigI は熱応答の他に糖脂質の欠損によっても活性化すること、大腸菌を用いた異種発現系において糖脂質合成酵素遺伝子 *ugtP* を発現させることで SigI の活性が抑えられることが明らかになった。現在糖脂質が膜タンパク質であるアンチシグマ因子 RsgI を介して SigI の活性を制御していると考えている(図3)。この時糖脂質が RsgI の折り畳みを助ける“脂質シャペロン”として機能しているものと予想している。

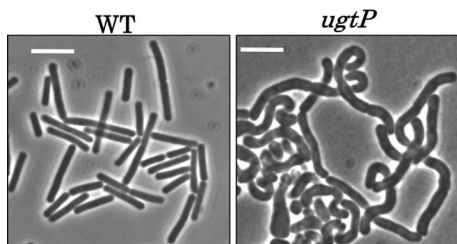
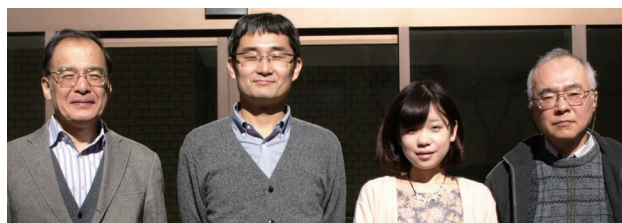


図1 *ugtP* 破壊株の細胞形態

LB 培地での対数増殖期における細胞形態。*ugtP* 破壊株は太く歪曲した形態を示す。スケールバーは5μm。



松本幸次

松岡 聡

野辺加織

原 弘志

今後は WalKR 二成分制御系の制御における糖脂質の影響を解析し、枯草菌の細胞形態維持における糖脂質の役割を分子レベルで明らかにしたい。

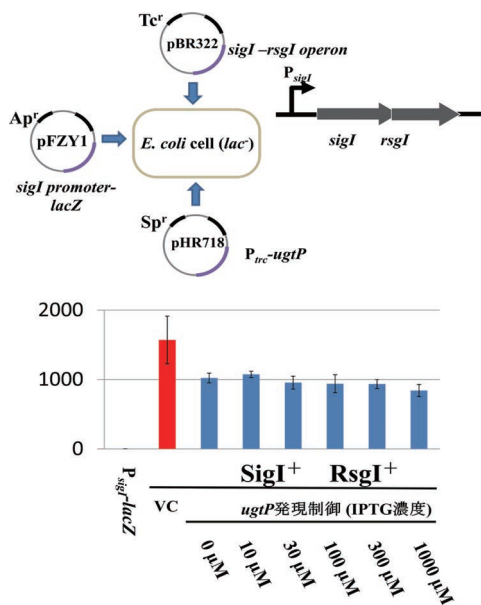


図2 大腸菌異種発現系を用いた SigI 活性制御における糖脂質の影響解析

上段。大腸菌異種発現系の概略図。*sigI-rsgI* オペロン、*PsigI-lacZ*、および *ugtP* をそれぞれ異なるプラスミドにクローニングし、同一の大腸菌細胞へ導入して解析を行った。

下段。*ugtP* の発現による SigI 活性の変化。糖脂質合成酵素 *ugtP* の発現によって SigI の活性が半分に低下した。

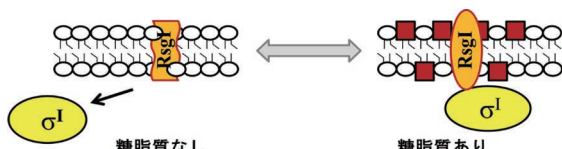


図3 SigI の活性制御における糖脂質の役割のモデル

参考文献

- 1) Matsuoka, S. et al., (2011) Abnormal morphology of *Bacillus subtilis* *ugtP* mutant cells lacking glucolipids. *Genes Genet. Syst.* 86: 295-304.



四肢発生過程における染色体高次構造形成を介した遺伝子発現調節機構

武藤 彰彦
むとう あきひこ

池田 晋吾
いけだ しんご

広島大学 大学院理学研究科

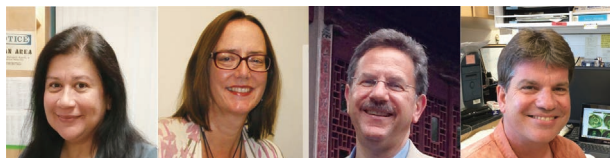
脊椎動物の時期・組織特異的な遺伝子発現制御において、染色体ループ構造を介したエンハンサー・プロモーター間の遠距離相互作用が重要である。細胞レベルの解析から、ループ構造の形成・維持には、姉妹染色分体接着に必要なコヒーシや、その機能制御因子である Nipped-B-like (NIPBL)、転写共役因子のメディエーターなどが共働的に作用することが示唆されているが、その詳細な分子機構や発生とのかかわりについては不明点が多い。NIPBL のハプロ不全では、発生過程において様々な器官に形態・機能異常を生じ、ヒト先天性疾患コルネリア・デ・ランゲ症候群 (CdLS) の原因となる。我々は、CdLS の症状と NIPBL による遺伝子発現調節との関連について、モデル生物を用いて解析を行ってきた^{1,2)}。本研究では、その特徴的な表現



武藤 彰彦

池田 晋吾

菊池 裕



Martha E. Lopez-Burks

Anne L. Calof

Arthur D. Lander

Thomas F. Schilling

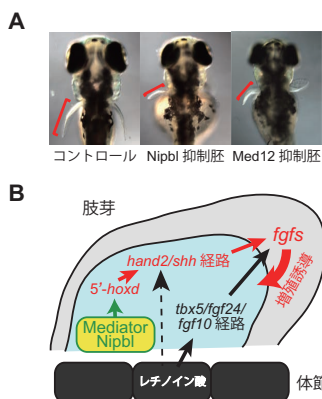


図1 肢芽の発生制御における Nipbl、Med12 の関与

A) Nipbl および Med12 抑制胚における肢芽の成長異常。受精後72時間のゼブラフィッシュ胚における頭部・胸部の背側像。B) ゼブラフィッシュ肢芽の成長に関わる遺伝子カスケード。赤字は Nipbl および Med12 の抑制により発現が変化する遺伝子。水色：間葉系組織、灰色：上皮組織。

型の一つである四肢欠損に着目して解析を行った²⁾。

モルフォリノアンチセンスオリゴを用いて Nipbl の発現を抑制したゼブラフィッシュ胚 (Nipbl 抑制胚) では、哺乳動物前肢の相同器官である胸ビレが萎縮し (図1A)、またその原基 (肢芽) の成長に関わる 5'-*hoxd* 遺伝子群やその下流カスケードの構成遺伝子の発現減少が見られた (図1B)。*hoxd* 遺伝子群は染色体上でクラスターを形成しており、肢芽での発現はクラスター外部にある肢芽特異的な遠隔エンハンサーにより制御されている (図2C)。Nipbl 抑制胚では、全 *hoxd* 遺伝子の発現がクラスター内の位置依存的、かつ肢芽特異的に影響を受けていた。興味深いことに、メディエーターのサブユニット (Med12) を抑制した胚でも、上記の全ての表現型が観察され (図1)、Nipbl とメディエーターが遠隔エンハンサーの挙動に関与し、肢芽の発生過程 / *hox* 遺伝子の発現制御において機能的に相互作用することが示唆された。さらに、肢芽を含む組織切片を用いた 3D-FISH 解析により、Nipbl や Med12 の抑制胚の肢芽で、*hoxd* クラスターとその周辺領域との空間距離の拡大が確認された (図2A、B)。以上の結果から、我々は、Nipbl がメディエーターと共に染色体構造を介して四肢特異的な *hoxd* 遺伝子の発現を制御しており、その制御機構の破綻が CdLS における四肢欠損の原因となる、というモデルを提示した (図2C)。

Nipbl やコヒーシは、様々な器官の発生や機能維持に重要であることが明らかになってきたが、分子レベルでの作用機序については未解明の点が多く残っている。今後は、CdLS の発症機構を明らかにするとともに、染色体高次構造の形成・制御のメカニズムの解明にも挑戦したい。

参考文献

- 1) Muto et al, PLoS Biol. (2011), 9 (10): e1001181
- 2) Muto et al, PLoS Genet. (2014), 10 (9): e1004671

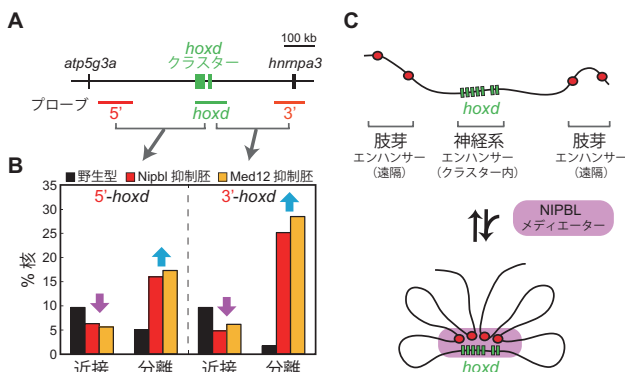


図2 *hoxd* 遺伝子座における染色体構造の制御

A) ゼブラフィッシュ *hoxd* 遺伝子座周辺の染色体構造。3D-FISH のプローブ領域を下に示してある。B) 3D-FISH による染色体間距離の測定。*hoxd* プローブと 3' あるいは 5' プローブの組み合わせで FISH を行い、蛍光シグナル (プローブ) 間の空間距離を測定した。コントロール胚の肢芽における測定の中央値を基準とし、プローブ間の距離が基準値の半分以下だった核を「近接」、2倍以上離れていた核を「分離」として集計し、全測定核数に対する割合として表示した。各グループ間の距離は、Nipbl や Med12 の抑制により拡大した。C) Nipbl、メディエーターによる染色体高次構造を介した *hoxd* 遺伝子の発現制御モデル。Nipbl や Med12 の抑制による発現への影響は肢芽特異的で、クラスター内部のエンハンサーにより制御される神経管での発現は影響を受けない。



GGGGCC リピート RNA を発現する新規 ALS モデルショウジョウバエの樹立と病態解析

上山 盛夫
うえやま もりお

独立行政法人 国立精神・神経医療セ
ンター 神経研究所 疾病研究第四部

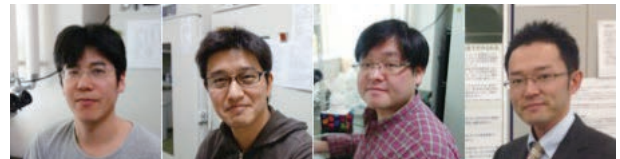
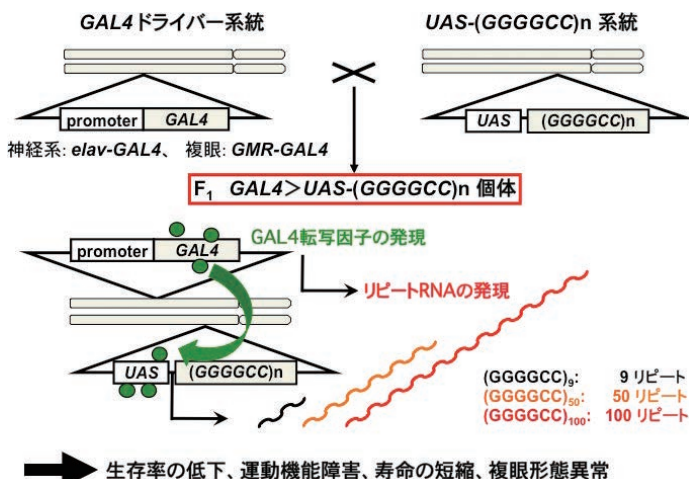
独立行政法人 国立精神・神経医療セ
ンター 神経研究所 疾病研究第四部

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、異常蛋白質の蓄積による封入体を持った運動神経細胞が変性・脱落して運動障害を来し、最終的には死に至る神経変性疾患である。近年、封入体における異常蛋白質が RNA 結合蛋白質である TDP-43 や FUS などであることが明らかになり、さらにこれらの遺伝子異常が家族性 (遺伝性) ALS の原因であると同定され、異常蛋白質の蓄積による発症メカニズムが考えられるようになった。その後、2011年に ALS 家系の遺伝学的解析から C9ORF72 遺伝子非翻訳領域内の GGGGCC リピートの異常伸長 (数十~数百リピート) が発見され、さらにこの変異が家族性のみならず孤発性 ALS の発症原因の中でも最も頻度の高いことが判明した。このリピート由来の異常伸長 RNA が神経変性を引き起こすと考えられているが、異常蛋白質蓄積との関連性を含め、その分子メカニズムは解明されていない (図 1)。そこで、異常伸長リピート RNA による ALS 発症メカニズムの解明を目的として、GGGGCC リピート RNA を発現する ALS モデルショウジョウバエを樹立し、病態解析を行った。

GGGGCC リピート数が正常長 (9 リピート: (GGGGCC)₉)、あるいは異常長 (50 または 100 リピート: (GGGGCC)₅₀ ま



図 1. GGGGCC リピート RNA と ALS 原因遺伝子



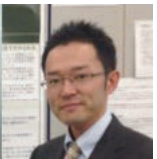
上山盛夫



石黒太郎



藤掛伸宏



今野卓哉



小山哲秀



小野寺理



和田圭司



永井義隆

たは (GGGGCC)₁₀₀ の RNA を発現するトランスジェニックショウジョウバエを作製した。神経特異的に GGGGCC リピート RNA を発現させたところ、異常長リピート RNA を発現する個体において、顕著な生存率の低下、運動機能障害と寿命短縮が認められた。また、複眼に異常長リピート RNA を発現させたところ、光受容細胞および色素細胞の脱落などに伴う複眼形態異常が認められた (図 2)。以上の結果から、異常伸長 GGGGCC リピート RNA が神経変性を引き起こすモデル動物の樹立に成功した。

今後、樹立した新規 ALS モデルショウジョウバエを用いて、既知の ALS 原因遺伝子である RNA 結合蛋白質 TDP-43 や FUS との関連性を検討することや、遺伝学的スクリーニングにより ALS 病態における関連分子を同定することで、異常 RNA による ALS と異常蛋白質による ALS の両者の発症メカニズムの関連性の解明が期待される。

図 2. GGGGCC リピート RNA を発現するショウジョウバエ

異常伸長 RNA リピートをショウジョウバエ個体で発現させるため、転写因子 GAL4 の結合配列 UAS の下流に GGGGCC リピートを結合させたコンストラクトを作製し、ショウジョウバエのゲノム中に導入し、トランスジェニックショウジョウバエ (UAS-(GGGGCC)n 系統) を得た。このトランスジェニックショウジョウバエに、転写因子 GAL4 を任意のプロモーター下に結合したコンストラクトをゲノム中に保持する GAL4 ドライバー系統を交配し、生まれた雑種第一世代個体のうちゲノム中に GAL4 と UAS を共に保持する個体では GAL4 上流にあるプロモーターによる組織あるいは時期特異的に GGGGCC リピート RNA が発現する。リピート数は異常伸長型では 50 および 100、正常伸長型では 9 である。異常伸長リピートを神経系に発現させると生存率の低下、運動機能障害、および寿命の短縮が、複眼に発現させると複眼形態異常が観察された。



ヒストン脱メチル化因子 Jmjd3 による 眼形成遺伝子 *pax6* の発現制御

川口
かわぐち

茜
あかね

長浜バイオ大学
バイオサイエンス学部

遺伝子の発現調節において、DNA やヒストンのメチル化等のエピジェネティック修飾は重要な役割を担う。中でも、ポリコーム関連因子群によるヒストン H3 の27番目のリジン (H3K27) のメチル化修飾は遺伝子の不活化に作用し、そこからの脱抑制を Jmjd3 と呼ばれる脱メチル化酵素が担う。Jmjd3 遺伝子を破壊したマウス胚は、胞胚期以前に致死となることが報告されているが¹⁾、器官形成期において Jmjd3 の果たす役割については、未だ不明な点が多い。

この問題に対して、本研究では器官形成における Jmjd3 の役割についてアフリカツメガエルを用いて解析した。アフリカツメガエルは偽4倍体ゲノムをもつため、哺乳類の1つの遺伝子に対して、しばしば2つのオルソログを持つ。またその場合、哺乳類遺伝子の発現パターンを2つのオルソログで分割するといった進化的機能分担の起きていることがある²⁾。実際、ツメガエルにおいて調べたところ、*jmjd3.a* と *jmjd3.b* の2つの遺伝子を単離同定することができた。さらに原腸形成以降、*jmjd3.a* は神経板の外縁に形成



される感覚器原基 (レンズや嗅上皮、内耳等の原基を含む) で強く発現するのに対し、*jmjd3.b* は神経板の内部とその下の中軸中胚葉で強く発現していた (図1)。次にアンチセンスモルフォリノオリゴを用いて、*jmjd3.a* の発現をノックダウンすると小眼症様の表現型がみられたのに対し (図2)、*jmjd3.b* をノックダウンした場合は原腸形成が阻害された。この眼形成異常に注目し、遺伝子発現の変化を調べたところ、眼形成のマスター遺伝子 *pax6* の発現が、神経板内の予定網膜領域では正常であるにも関わらず、その外縁部の感覚器原基 (*jmjd3.a* の発現部位) において失われるために、レンズ形成が阻害されることがわかった。また *pax6* 遺伝子の発現阻害は、*jmjd3.a* のアンチセンスモルフォリノオリゴを胞胚期の予定レンズ割球に限定して導入する実験によっても確認されたことから、レンズ原基において Jmjd3.a が *pax6* を直接制御する可能性が示唆された。以上、ツメガエルの2つの *jmjd3* 遺伝子の間での機能分担に注目することにより、原腸形成期を超えて器官形成期における Jmjd3 の隠された役割を解明することができた。

ヒトの遺伝性疾患の中で3番目に多いといわれているのが、先天性緑内障や白内障等の眼疾患である。PAX6 遺伝子の変異はその原因の1つとして知られているが、本研究から JMJD3 遺伝子の変異による症例の存在も示唆される。PAX6 蛋白質は転写因子なので、その疾患に対する治療は難しいが、JMJD3 は酵素であり、拮抗するメチル化酵素も同定されているので、それらの阻害剤等を用いた治療法の開発が期待される。

参考文献

- 1) De Santa, F. et al., *EMBO J.*, 28: 3341-3352, 2009.
- 2) Hellsten, U. et al., *BMC Biol.*, 5: 31, 2007.
- 3) Kawaguchi, A. et al., *Int. J. Dev. Biol.*, 56: 295-300, 2012.

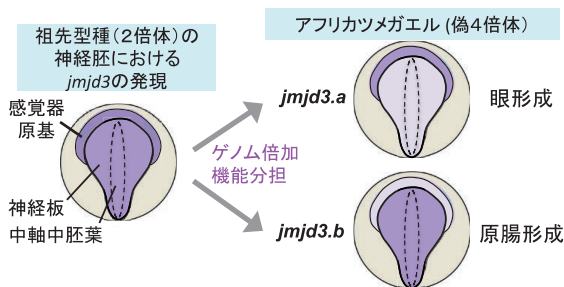


図1. ゲノム倍加に伴う *jmjd3* 遺伝子の機能分担。

アフリカツメガエルの祖先型種で2倍体ゲノムをもつネットタイツメガエルにおいては、*jmjd3* 遺伝子は感覚器原基と神経板、中軸中胚葉で発現する³⁾。ゲノム倍加により、アフリカツメガエルは2つの *jmjd3* 遺伝子を獲得し、そのうちの1つは眼形成を、もう1つは原腸形成を担うようになった。図中の紫色は各遺伝子の発現を示す。

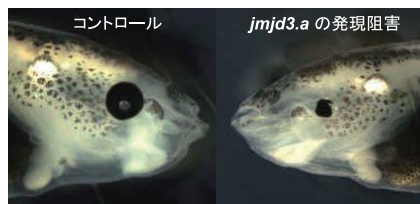


図2. *jmjd3.a* 遺伝子の発現を阻害したツメガエル幼生は小眼の表現型を示す。



大腸菌損傷乗り越え型 DNA Polymerase IV の複製フォークにおける役割

古 郡 麻子 奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 原核生物分子遺伝学研究室
ふるこおり あさこ



(←左から)
古郡麻子、池田美央、西川義人

(↑左から)
秋山昌広、片山 勉、Robert P. Fuchs、真木寿治

細胞中には多種多様な DNA ポリメラーゼが存在することが知られており、これまで大腸菌では5種類、ヒトでは17種類が見つっています。私たちは大腸菌の DNA ポリメラーゼをモデルとして、その働きの解析やその生体内での役割などについて調べてきました。その中でも特に大腸菌 DNA ポリメラーゼ IV (Pol IV) に注目して研究を進めています。Pol IV は損傷乗り越え DNA 合成 (translesion synthesis, TLS) 型 DNA ポリメラーゼに分類されます。染色体複製を担っている複製型の DNA ポリメラーゼが鋳型鎖上の DNA 損傷に遭遇すると複製を停止してしまうのに対し、TLS 型は損傷部位を複製し進み続けることができます (図1)。その損傷を含む鋳型を合成できるという性質から、TLS 型ポリメラーゼの役割の一つとして損傷部位で複製型と TLS 型が入れ替わり (ポリメラーゼスイッチ反応)、DNA 損傷による複製フォークの進行停止を回避しているのではないかと仮説が立てられました。

Pol IV は様々な TLS 型 DNA ポリメラーゼのなかでも大腸菌からヒトまでよく保存されている Y ファミリーに属しています。Pol IV は通常の細胞でも複製型である Pol III の10倍あるのですが、DNA 損傷ストレス応答により発現が上昇した際は Pol III の100倍以上の濃度になることが報告されています。そこで当初、Pol IV も紫外線などの外的要因による DNA 損傷を複製するためのものではないかと推測されましたが、Pol IV をコードする *dinB* 遺伝子を欠失させ

ても紫外線やメジャーな DNA 損傷を作る薬剤に対する感受性が変化しないことから、その生体内での役割については長らく謎とされてきました。

私たちは Pol IV が Pol III と入れ替わることができるのに興味を持ち、精製したこの二種類の DNA ポリメラーゼを用いて、一本鎖鋳型 DNA 上でポリメラーゼスイッチ反応を再構成しました。その結果、Pol IV には濃度依存的に Pol III と入れ替わることができる活性を持つことを明らかにしました¹⁾。大腸菌では10種類以上の精製した複製関連因子を使って、試験管内で複製フォークを再構成することができます。この再構成した複製フォークでも、やはり加える Pol IV の濃度依存的にスイッチが起こりました。また、私たちはこの複製フォーク再構成系を使って、実際に損傷で停止した複製フォークでも Pol III と Pol IV とのスイッチが効率よく起き、複製フォークの進行が素早く再開することも明らかになりました²⁾。また複製フォークの再開には、ごく低い濃度の Pol IV で充分であるということも解りました。

こうした研究から、Pol IV が複製型と積極的に置き換わって複製フォークで働くことができるという特有の性質を持つことが明らかになりました。また濃度依存的に二つの役割を持ち、低い濃度では損傷乗り越えに働き複製フォークの進行を助ける一方、高い濃度では損傷が無くても複製フォークに入り込み複製フォークの進行を阻害する可能性が示されました (図2)。私たちは、Pol IV は外的要因によって生じた損傷に働くのではなく、稀にできる内因性の DNA 損傷に複製フォークが行き当たった際、一時的に複製フォークに入りその進行を助けているのではという仮説を立てています。またストレス応答下ではそれとは異なる目的でフォークの進行を制御しているのではないかと考えています。今後はこうした仮説の検証をして行きたいと考えています。

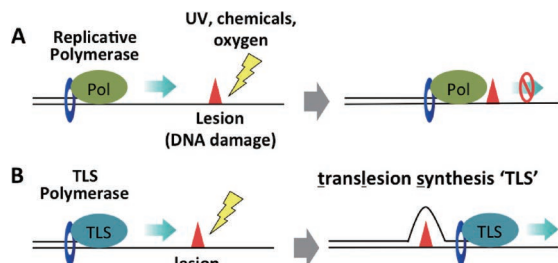


図1 複製型と TLS 型 DNA ポリメラーゼの違い

複製型は DNA 損傷部位で新生鎖合成を停止するが (A)、TLS 型は損傷部位を複製することができる (B)。両者ともクランプタンパク質 (青リング) へ結合して働く。

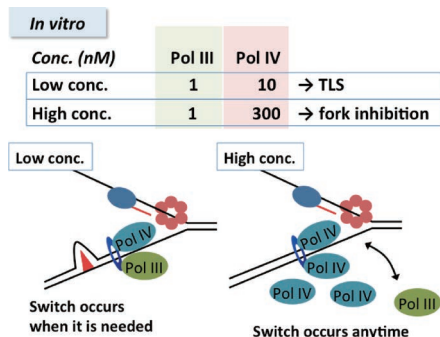


図2 複製フォークにおける Pol IV の二つの働き

生化学的解析によって示された Pol IV の濃度依存的働きから、低濃度 (通常時) では損傷乗り越えによりフォークの進行を助け、高濃度 (ストレス応答時) では Pol III を追い出しフォークを占拠してしまう可能性が示された。

(参考文献)

- 1) Furukohri *et al.*, (2008) A dynamic polymerase exchange with Escherichia coli DNA polymerase IV replacing DNA polymerase III on the sliding clamp. *J. Biol. Chem.*, **283**, 11260–11269.
- 2) Ikeda *et al.*, (2014) DNA polymerase IV mediates efficient and quick recovery of replication forks stalled at N²-dG adducts. *Nucleic Acids Res.* **42** (13), 8461–72.



イネの小穂形態を制御する遺伝子の相互作用

佐藤
さとう

大輔
だいすけ

東京大学 大学院理学系研究科
生物科学専攻

私たちの研究室では、花の発生メカニズムの共通性と独自性を明らかにすることを目的として、単子葉類のモデル植物であるイネを用いて花の発生研究を行っています。これまでに、被子植物に共通する花器官である雌蕊や雄蕊などの器官の発生・分化を制御する遺伝子を単離し、その機能を明らかにしてきました。今回の発表では、イネ独自の器官に着目して遺伝子の単離と遺伝子間の相互作用について解析しました。

イネには、小穂という花序単位が存在します。小穂は、雌蕊、雄蕊、りんぴの3種の花器官、それを取り囲む内穎と外穎、さらにその外側に形成される護穎および副護穎から構成されています。

long sterile lemma1 (gl) 変異体は、護穎が大きくなる変異体として知られていましたが、当研究室の詳細な形態学的解析により、この変異体は護穎が外穎へとホメオティックに変異したものであることが明らかにされています (Yoshida et al., PNAS, 2009)。また、遺伝子単離の結果、ALOG ドメインをもつ植物に特有なタンパク質の機能が喪失していることも示されています。一方、*extra glume1 (egl)* 変異体は、外穎様の器官が過剰に生じることが知られています。

私たちは、今回、内外穎が細くなる変異体 (*ng6569*) を単離し (図1)、その原因遺伝子を突き止めました。その結果、この変異体の原因遺伝子は、*G1* 遺伝子を同定したときにそのパラログとして登録した *GIL6* 遺伝子であることが明らかとなりました。その後 *TRIANGULAR HULL1 (TH1)* という名で形態学的な論文として発表されているものと同一の遺伝子であったため、本変異体を *th1-6569* として解析を進めました。

まず、*th1-6569* では、内外穎の先端部分が細くなっていること、その原因は *tubercle* と呼ばれる内外穎表面のコブ状の構造が小さいことに起因していること、*tubercle* の配列には大きな影響がないことなどを明らかにしました。これらの結果から、*TH1* 遺伝子は、内外穎の形態形成の *fine tuning* を行っていると考えています。

つぎに、*th1-6569* 変異体と、*gl* および *egl* 変異体との2重変異体を作製し、これらの遺伝子間の相互作用を解析しました。その結果、どちらの2重変異体でも、内外穎は *th1* 変異体のように先端部分が細くなりました。また、*egl* で過剰に形成される外穎様器官も *th1* 変異の影響により、細くなることが明らかになりました (図2)。しかし、*gl* 変異体で護穎がホメオティックに転換した外穎様器官では、*th1* 変異の影響を受けませんでした。ホメオティックに転換した外穎様器官では、転換前の器官で発現していた遺伝子が機能している可能性があり、この結果は、*th1 gl* 2重変異体において単純な外穎様な器官としての表現型を示さなかったのではないかと考えています。本研究は、下記論文として *Genes and Genetic Systems* に掲載されました。

今後は、さらに多くの小穂の形態形成を制御する遺伝子の機能を解明し、イネにおける小穂の発生・分化や形態形成機構の総合的理解を深めていこうと考えています。



佐藤大輔 (左)、平野博之 (右)



図1 野生型と *th1-6569* 変異体の小穂の外観

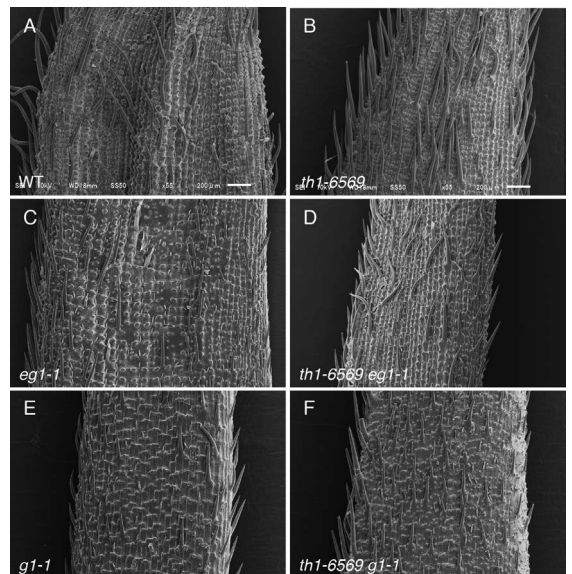


図2 走査電子顕微鏡による外穎および外穎様器官の表面構造

A, 野生型の外穎; B, *th1-6569* 変異体の外穎; C, *egl-1* 変異体の過剰外穎; D, *th1-6569 egl-1* 2重変異体の過剰外穎; E, *gl-1* 変異体の護穎から転換した外穎様器官; F, *th1-6569 gl-1* 2重変異体の護穎から転換した外穎様器官。

Sato, D.-S., Ohmori, Y., Nagashima, H., Toriba, T., and Hirano, H.-Y. (2014). A role for *TRIANGULAR HULL1* in fine-tuning spikelet morphogenesis in rice. *Genes Genet. Syst.* 89, 61–69.



異種融合型 DnaA による複製開始複合体中の DnaA 分子の配向性解析

野口 泰徳
のぐち やすのり

九州大学 大学院薬学研究院
分子生物薬学分野

染色体複製反応では、まず開始タンパク質が複製起点に集合し、高次の開始複合体を形成する。これにより、局所的な二重鎖 DNA が開裂し、1 本鎖 DNA が生じる。生じた 1 本鎖 DNA 上に複製装置が集合し、新生鎖が合成される。

大腸菌の開始複合体では、ATP 結合型 DnaA タンパク質が複製起点 *oriC* 上でホモ多量体を形成する。このためには、DnaA 間の特異的な相互作用が重要となる。DnaA は 4 つの機能ドメインからなり、C 末のドメイン IV は特異的な DNA 配列 (DnaA box) に結合する。そして、ドメイン III が ATP または ADP 結合と DnaA 間相互作用に機能する。特に、ドメイン III 内の Arg285 残基はアルギニンフィンガーと呼ばれる重要なモチーフであり、*oriC* 上で隣接する DnaA 分子に結合した ATP を認識する。この際、head-to-tail 型の DnaA 多量体が形成されると考えられている。*oriC* は DnaA box クラスター、核様体形成因子 IHF の結合部位、二重鎖開裂領域からなる (図 1)。IHF は *oriC* を屈曲させ、



図 1 *oriC* の機能構造

二重鎖開裂領域 (DUE) を黒い四角形で示している。高親和性の DnaA box を白色の三角形で、低親和性の DnaA box を灰色の三角形または四角形で示している。三角形の向きと DnaA box の配向性が対応している。四角形の DnaA box は配列のみでは配向性が決定できない。IHF は IHF タンパク質が結合する部位である。

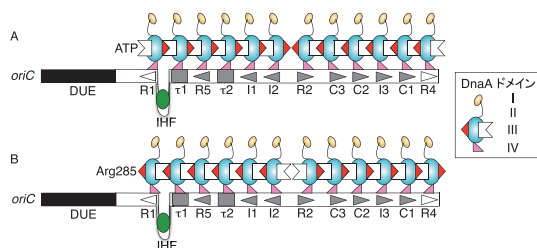


図 2 DnaA 分子の配向性仮説

oriC 上で ATP 結合型 DnaA はホモ多量体を形成する。このとき、*oriC* に対して DnaA 間相互作用に機能する Arg285 残基 (赤の三角形) が内側を向く仮説 (A) と外側を向く仮説 (B) が考えられる。



片山 勉

野口泰徳

崎山友香里

複製開始を促進する。二重鎖開裂領域は AT に富む。DnaA box クラスターの両端に存在する R1 box および R4 box は、ATP 結合型 DnaA と ADP 結合型 DnaA に対して高い親和性を持ち、向かい合った配向になっている。DnaA box 配列 (コンセンサス: TTATNCACA) は非対称であるため、方向性をもつ。一方、R1 box と R4 box の間に DnaA box は親和性が低く、ATP 結合型 DnaA が優位に結合する。また、左側および右側領域に存在する低親和性 DnaA box はそれぞれ R1 box または R4 box と同じ配向である。R1 box の配向を反転すると複製開始が阻害されるので、DnaA の配向性は重要である。しかしながらこれまで、DnaA box に結合する DnaA の向きは解明されていない。少なくとも R285 残基が内側を向いている可能性と外側を向いている可能性が考えられる (図 2)。そこで、我々はこれらの可能性を検討し、*oriC* に結合する DnaA 分子の配向性の解明を目指した。

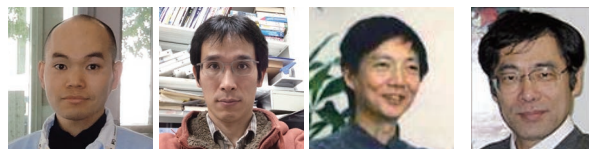
我々は DnaA ドメイン IV を、異なる DnaA box 配列をもつ異種細菌のそれと置換した。さらに、この異種融合型 DnaA のドメイン III に変異を導入した。また、*oriC* の R1 box または R4 box を異種細菌の DnaA box 配列に置換した。これらを用いて解析した結果は *oriC* に対して DnaA の Arg285 残基が内側を向く仮説を支持した (図 2 A)。この分子機構では、たとえ R1 box と R4 box 上で ADP 結合型 DnaA が結合しても、内側に向いた Arg285 残基により効率的に DnaA 多量体が形成される。これは過去に報告された *in vivo* footprint の結果とも一致する。今後は、この手法を適用して、DnaA 多量体中の個々の DnaA 分子の役割を解明したい。



RNAPII-CTD Ser7 のリン酸化は新生 non-coding RNA のクロマチン結合を安定化させることで、RNAi 依存的ヘテロクロマチン形成を制御する

梶谷 卓也
かじたに たくや

北海道大学 大学院理学研究院
化学部門 生物有機化学研究室



梶谷卓也

加藤太陽

近重裕次

平岡 泰



木村 宏

大川恭之

Damien Hermand

村上洋太

RNA polymerase II (RNAPII) の最大サブユニット Rpb1 の C 末端ドメイン (CTD) は YSPTSPS の 7 アミノ酸が 26 回繰り返す特徴的なコンセンサス配列からなる。CTD は生体内で高度にリン酸化されること、CTD のリン酸化が転写活性化に必要なヒストン修飾や RNA processing を制御することが知られている。Ser7 リン酸化 (Ser7P) は近年その存在が報告され、酵母からヒトまで広く保存されているが、その生理機能の詳細は不明のままである。

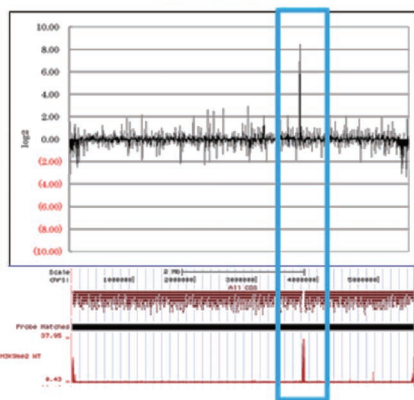
我々は、Ser7P の機能を解析するため、分裂酵母において Ser7 の非リン酸化型置換変異体 (S7A) を作製し、microarray 解析を行った。その結果、S7A では、セントロメア non-coding RNA (ncRNA) の発現が顕著に上昇することを発見した (図 1)。分裂酵母ではセントロメア ncRNA 由来の siRNA が、遺伝子発現を抑制するヘテロクロマチン構造の形成に必要であることが報告されている。しかし、セントロメアの ncRNA が特異的に siRNA に変換される分子メカニズムは不明である。私は、Ser7P がセントロメア ncRNA からの siRNA 合成に必要であると予想し、S7A のヘテロクロマチンの状態を調べたところ、S7A ではヘテロクロマチン構造が崩壊し遺伝子発現抑制ができなくなることが分かった。

詳細な解析から、Ser7P は以下の 4 点に必要であった。(1)ヘテロクロマチン形成に必要な siRNA 合成、(2)siRNA 合成に必要な ncRNA の核外輸送からの保護と、(ヘテロクロマチンとなるべき)クロマチン上への係留、(3)クロマチン結合タンパク質 Chp1 の ncRNA への結合、(4)Chp1 と

RNAPII の相互作用。以上の結果から、Ser7P 依存的に形成される RNAPII-Chp1 複合体が ncRNA を転写し、新生 ncRNA は Chp1 との結合によりクロマチン上に係留されることで siRNA 合成の基質となると考えられる (図 2)。

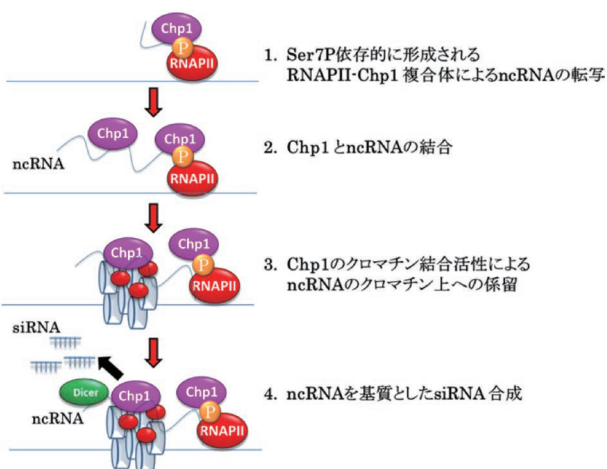
発表では、Ser7P がヘテロクロマチン形成に必要であることを示したが、一方で、ヘテロクロマチン以外の領域にも Ser7P は存在することから、Ser7P はヘテロクロマチン形成の必要条件の一つであると考えている。ヘテロクロマチンを規定するそのほかの条件として、ヘテロクロマチンに特徴的な Forward、Reverse 双方向の転写の役割を検証する必要があると考えている。また、Ser2P、Ser5P リン酸化と Pro 異性化に加え、転写関連因子が遺伝子発現抑制に関与することを見出しているが、それらの分子機構は未解明のままであり、今後の研究で明らかにしていきたい。

ctdS7A/wt



(図 1) S7A の microarray 解析

(上): microarray 解析による 1 番染色体の野生型株に対する S7A 変異株での遺伝子発現変化を表示した (Kajitani et al., unpublished date)。縦軸は変化量を log で表記した。横軸はプローブの染色体上の位置を表示した。青枠内の高いピークがセントロメア ncRNA に該当する。(下): ヘテロクロマチンの指標であるヒストン H3K9 メチル化修飾を microarray で定量した (<http://pombe.nci.nih.gov/> より改変)。青枠内の高いピークがセントロメアヘテロクロマチンに該当する。



(図 2) RNAPII-CTD Ser7 リン酸化による siRNA 合成モデル図
Chp1 と結合した RNAPII が ncRNA を転写する。新生 RNA は RNA 結合タンパク質 Chp1 に捕捉される。Chp1 のクロマチン結合活性により新生 RNA はクロマチン上に係留される。クロマチン上の ncRNA は siRNA の基質となる。



マウス始原生殖細胞における Dead end1 の機能解析

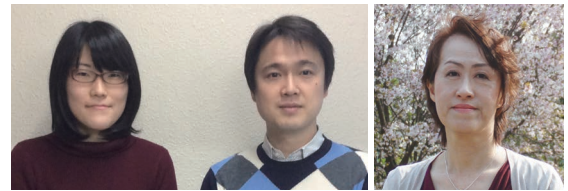
新見 夕姫
にい み ゆ き

横浜国立大学 大学院工学府
機能発現工学専攻

マウスの始原生殖細胞は、受精後7日目後に胚体外で少数の細胞集団として形成され、将来の生殖巣へと増殖しながら移動します。生殖巣へ到達すると、始原生殖細胞は体細胞側の性に従って性分化を開始します。すなわち、雌の生殖細胞は直ちに減数分裂を開始するのに対して、雄の生殖細胞は細胞周期を停止します。

当研究室では、マウス始原生殖細胞の雌雄の分化について、NANOS2を中心に解析を行ってきました。NANOS2は生殖巣に到達した雄の生殖細胞に特異的に発現するRNA結合タンパク質であり、雌性化のプログラムを抑制すると同時に雄性化のプログラムを起動する因子です¹⁾。これまでの研究から、NANOS2は(1)脱アデニル化酵素と結合すること、(2)特定のmRNAと相互作用すること、(3)RNA分解の場であるP-bodyに局在することが明らかになっています²⁾。このことから、NANOS2は特定のmRNA上へと脱アデニル化酵素を導くことで、RNAの分解を促進し、その結果、生殖細胞の雄性化を促進すると考えられています。しかし、一方でNANOS2のRNA結合能に特異性がないことも明らかになっていることから、RNAの結合特異性を決める因子と複合体を形成すると考えられました。そこで、NANOS2の結合タンパク質を免疫沈降法と質量分析によって解析したところ、Dead end1 (DND1)が候補に上がりました。

DND1は発生直後の始原生殖細胞から発現するRNA結合タンパク質であり、そのnull変異体においては移動期の始原生殖細胞が劇的に減少することが知られています³⁾。こ



新見 夕姫

鈴木 敦

相賀 裕美子

のことから、DND1は移動期の始原生殖細胞の発生に重要であることが明らかになっていますが、生殖巣に到達した後の雄性化における機能については不明でした。そこでまず、両者の関係を生化学的・細胞生物学的に解析したところ、NANOS2とDND1はRNA非依存的に結合し、P-bodyで共局在することが明らかになりました。次に、DND1を生殖細胞特異的かつ時期特異的に欠損することのできるマウス(Dnd1-cKOマウス)を作製し、このマウスに現れる表現型と、既に明らかになっているNanos2-KOマウスに現れる表現型との比較を行いました。その結果、Dnd1-cKOマウスにもNanos2-KOマウスと同様の表現型が現れることが明らかになりました。以上より、NANOS2とDND1は複合体を形成し、特定のmRNAの分解に関わることで雄性化を促進するものと考えられます(図1)。

線虫やショウジョウバエにおける研究からNanosと協調して機能するタンパク質としてPumilioが報告され、両者の結合は脊椎動物まで保存されていると考えられてきました⁴⁾。今回の結果からDND1がNANOS2のパートナーで

あることが示され、Nanosの分子機能について新たなモデルを提示していると考えられます。一方で、Dnd1-cKOマウスにはNanos2-KOマウスに見られない表現型も現れることが明らかになりつつあります。今後は、NANOS2に依存しないDND1独自の機能を明らかにしていきたいと考えています。

末筆ながら、質量分析を行うにあたり理研CDBの質量分析ユニットにご協力いただきました。この場をお借りして心からお礼申し上げます。

引用文献

- 1) Suzuki A, et al. *Gen Dev*. 2008 Feb 15; 22 (4): 430-5.
- 2) Suzuki A, et al. *PNAS*. 2010 Feb 23; 107 (8): 3594-9.
- 3) Youngren KK, et al. *Nature*. 2005 May 19; 435 (7040): 360-4.
- 4) Parisi M, Lin H. *Curr Biol*. 2000 Jan 27; 10 (2): R81-3.

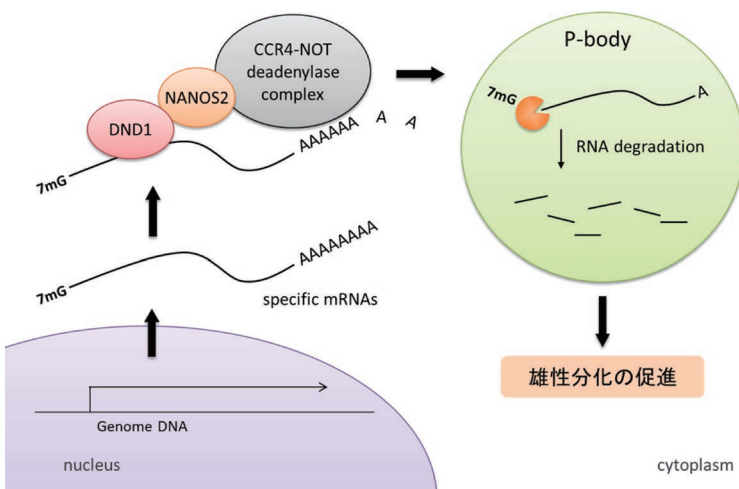


図1 NANOS2-DND1 複合体の機能モデル

DND1とNANOS2が複合体を形成し、特定のmRNA上に脱アデニル化酵素をリクルートすることによってP-bodyにおけるmRNA分解を促進し、その結果、雄性分化が促進されることが考えられる。



チンパンジー親子トリオ全ゲノム解析による 世代間直接変異率の推定

郷
こう

康広
やすひろ

自然科学研究機構 新分野創成センター
ブレインサイエンス研究分野

変異は進化の究極的な駆動源であり遺伝的多様性の源である。よって、変異率や変異のパターンなど変異の本質を知ることは生物の進化や疾患の遺伝的基盤の本質的な理解に重要である。

ヒトとその他霊長類を用いた比較ゲノム解析（図1 A：Phylogenetic-based approach）の結果、 1×10^{-9} /site/year という値が代表的な点突然変異率（以下、変異率とよぶ）として用いられているが、その推定には祖先集団における多型の程度、世代時間、有効集団サイズの違い、ゲノム変異率の種差など多数の不確定要素がつきまとう。一方、近年の高速シーケンサーの発展により親子トリオの全ゲノム配列を解読し、1世代における新生（*de novo*）突然変異数を見積もることで変異率を直接求めることが可能となりつつある（図1 B：Pedigree-based approach）。1,000人ヒトゲノム研究やその他の先行研究により、変異率の平均値は 0.5×10^{-9} /site/year という値が報告され、双方の解析手法の違いが認められる。変異率には種特異的な遺伝的・デモグラフィックな要素が影響を及ぼすため、ヒト以外の種における直接変異の同定および変異率の推定を行うことが、ヒトを含めた霊長類の進化の理解には重要であると考えられる。そこで、本研究では、京都大学霊長類研究所において飼育されている1組のチンパンジー親子トリオ（父：アキラ、母：アイ、息子：アユム）を対象とし、いずれの個体においても150倍以上のカバレッジで全ゲノム配列の解読を行った。ここまでの深度での全ゲノム配列解読を行った先行研究はヒトを含めて皆無であり、新生一塩基多型（*de novo* single nucleotide variation (SNV)）だけでなく新生コピー数多型（*de novo* copy number variation (CNV)）や遺伝子変換も検出することが可能となった。



郷 康広



辰本将司



福田賢太郎



友永雅己



平井啓久



松沢哲郎



阿形清和



藤山秋佐夫

親子トリオ間の遺伝子型でメンデルian 遺伝様式と一致しないサイトをコードゲノムにおいて889ヶ所同定し、その中で親のどちらにも存在しない変異（non-inherited variant）を45ヶ所同定した。PCRによる再確認などを行った結果、擬陽性率が10%、擬陰性率が0%であり、また解析長は約1.18 Gbであることから、チンパンジーにおける変異率は 1.71×10^{-8} /site/generation もしくは 0.71×10^{-9} /site/year という推定値を得た。この値はヒトのトリオ解析で得られた値より高い値であったが、その要因の一部としては、チンパンジーの精子幹細胞周期がヒトのそれよりも短期間である点などが考えられる。

ヒトの先行研究を含めて変異率を求める方法にはそれぞれ長所・短所があるため、シーケンサーの精度のさらなる向上を図るとともに、解析面においてもより包括的・多面的な方法論の開発が今後必要である。

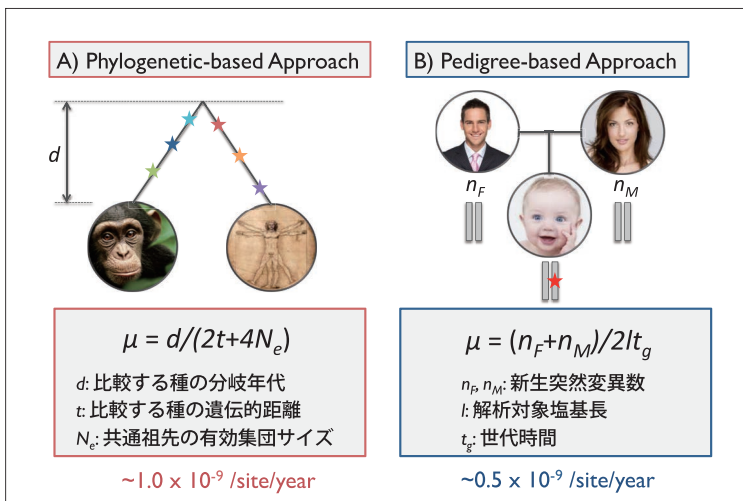


図1：種間比較による変異率の推定方法（Phylogenetic-based approach）と親子トリオ全ゲノム比較による直接変異率の推定方法（Pedigree-based approach）の概略

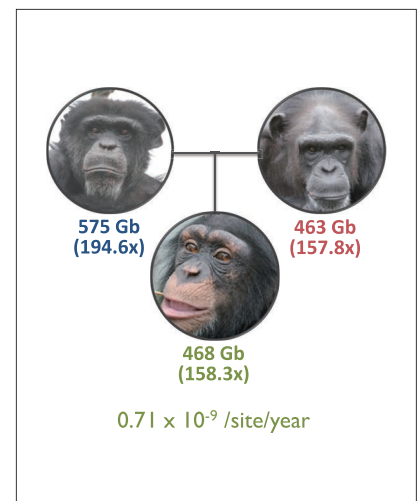


図2：チンパンジー親子トリオのゲノム配列解読量と直接変異率の推定値

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、備考論に「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89巻4号 (付録)
2015年2月20日発行 非売品
発行者 遠藤 隆
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。