



若手研究者が語る

# 21世紀の遺伝学 (XIV)



日本遺伝学会第89回大会 Best Papers 賞



## 線虫 *C.elegans* の低温耐性を制御する GPCR 型温度受容体の探索

○大西康平、三浦 徹、宇治澤知代、太田 茜、久原 篤  
(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)



## 糖尿病白内障のエピジェネティックな発現制御を介したメカニズム解明

○金田文人<sup>1</sup>、三宅誠司<sup>2</sup>、稲谷 大<sup>2</sup>、内田博之<sup>3</sup>、高村佳弘<sup>2</sup>、沖 昌也<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>福井大学大学院 工学研究科 総合創成工学専攻、<sup>2</sup>福井大学 医学部 眼科学教室、<sup>3</sup>福井大学大学院 工学研究科 生物応用化学専攻)



## 枯草菌における (p)ppGpp に依存しないアミノ酸飢餓適応機構の解析

○大坂夏木<sup>1</sup>、高田 啓<sup>1,2</sup>、多喜乃雄太<sup>1</sup>、兼崎 友<sup>3</sup>、渡辺 智<sup>1</sup>、千葉櫻拓<sup>1</sup>、朝井 計<sup>1</sup>、吉川博文<sup>1,3</sup>  
(<sup>1</sup>東京農工大学大学院 農学研究科 バイオサイエンス専攻、<sup>2</sup>立教大学 理学部 生理解学、<sup>3</sup>東京農工大学 ゲノム解析センター)



## RNA polymerase II CTD Ser7 は転写を減速させて Argonaute の RNA への targeting を促進する

○梶谷卓也<sup>1</sup>、加藤太陽<sup>2</sup>、近重裕次<sup>3</sup>、木村 宏<sup>4</sup>、大川恭行<sup>5</sup>、Damien Hermand<sup>6</sup>、村上洋太<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>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、<sup>2</sup>島根大学大学院 医学系研究科、<sup>3</sup>情報通信研究機構 未来 ICT 研究所、<sup>4</sup>東京工業大学大学院 生命理工学研究科、<sup>5</sup>九州大学 生体防御医学研究所、<sup>6</sup>ナミュール大学 NARC)



## 姉妹染色体接着形成メカニズムの解明にむけて

○村山泰斗  
(東京工業大学 科学技術創成研究院 (現国立遺伝学研究所))



## *C. elegans* と姉妹種を用いた個体サイズ制御メカニズムの解析

○津山研二、杉本亜砂子  
(東北大学大学院 生命科学研究所 生命機能科学専攻 発生ダイナミクス分野)



## 線虫 *C. elegans* アダプター分子 RIMB-1 による電位依存性カルシウムチャネルの神経プレシナプス局在制御

○櫛引勇人、鈴木利治、多留偉功  
(北海道大学大学院 薬学研究院 神経科学研究室)



## シロイヌナズナの経世代的 de novo DNA メチル化動態に対する既存 DNA メチル化の効果

○橋本祐里<sup>1</sup>、藤 泰子<sup>1</sup>、樽谷芳明<sup>2</sup>、角谷徹仁<sup>1,2</sup>  
(<sup>1</sup>東京大学大学院 理学系研究科 生命科学専攻、<sup>2</sup>国立遺伝学研究所 総合遺伝研究系)



## 昆虫武器サイズのエピゲノム制御

小澤高嶺<sup>1</sup>、水原誠子<sup>1</sup>、新 政隆<sup>1</sup>、嶋田正和<sup>1</sup>、新美輝幸<sup>2</sup>、岡田賢祐<sup>3</sup>、岡田泰和<sup>1</sup>、○太田邦史<sup>1,4</sup>  
(<sup>1</sup>東京大学大学院 総合文化研究科、<sup>2</sup>基礎生物研究所 進化発生部門、<sup>3</sup>岡山大学大学院 環境生命科学研究科、<sup>4</sup>東京大学 生物普遍性連携研究機構)

# GSJ コミュニケーションズ

Proceedings of the Society

平成30年(2018)1月 日本遺伝学会幹事会 編集

## 目次

Best Papers 賞ご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* の低温耐性を制御する GPCR 型温度受容体の探索

大西 康平

4

#### II 糖尿病白内障のエピジェネティックな発現制御を介したメカニズム解明

金田 文人

5

#### III 枯草菌における (p)ppGpp に依存しないアミノ酸飢餓適応機構の解析

大坂 夏木

6

#### IV RNA polymerase II CTD Ser7 は転写を減速させて Argonaute の RNA への targeting を促進する

梶谷 卓也

7

#### V 姉妹染色体接着形成メカニズムの解明にむけて

村山 泰斗

8

#### VI *C. elegans* と姉妹種を用いた個体サイズ制御メカニズムの解析

津山 研二

9

#### VII 線虫 *C. elegans* アダプター分子 RIMB-1 による電位依存性カルシウムチャンネルの神経プレシナプス局在制御

櫛引 勇人

10

#### VIII シロイヌナズナの経代的 de novo DNA メチル化動態に対する既存 DNA メチル化の効果

橋本 祐里

11

#### IX 昆虫武器サイズのエピゲノム制御

太田 邦史

12

BP 賞選考内規

13

## Best Papers 賞ご受賞おめでとうございます

遠藤 俊徳 (BP 賞選考委員長)

日本遺伝学会では「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」ことを願い、才能と情熱を傾けた結果としての発表を選抜褒賞し、研究者育成の一助となることを目指して2001年に Best Papers 賞を開始しました。意義深い研究成果を発表し、わかりやすい言葉と資料によって伝えることに成功し、投票によって選ばれた演題発表者へ贈られる賞です。受賞者の皆様には、心より敬意を表します。受賞対象は限定されませんが、特に駆け出しの研究者にとっては、受賞歴が履歴書を飾る貴重な一行となるはずです。同じ権利が共著者にもあります。本編では、第89回大会で Best Papers (BP) 賞に選ばれた9演題について、受賞者の研究紹介記事を掲載しています。受賞演題から数題が次期大会のプレナリーワークショップ演題として選ばれます。多面的に評価された演題は、内容・発表ともに質が高く、異分野でも参考になるものばかりのはずです。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、ぜひご聴講ください。

遺伝学 (genetics) は遺伝 (heredity) と多様性 (variation) の学問であり、日本語では同義的に見える用語が英語では明確に区別されています。現代の遺伝学は Bateson による学問分野創設から一世紀が経過し、概念や方法論を含めて大きな進化を遂げました。多様性の基盤として、遺伝子の担体分子 DNA の単塩基多様性や化学修飾状態も遺伝学の一部となり、1細胞の DNA とその発現制御の情報・状態、腸内や体表、環境の細菌叢さえも詳しく解析できるようになりました。遺伝子型と表現型間のデジタル的な関係では割り切れない現実の生命現象を理解するためのツールが揃ってきたわけです。まさに1世紀を超える膨大な積み重ねという“巨人の肩に乗り”、さらに先の未来を切り開く研究の環境が整ってきたと言えます。その一方、分子生物学野が重視されるあまり、高校教科書からメンデルの法則を含む遺伝学がバツサリ切落とされています。誤解を生みやすい専門用語と概念の分かりにくさが、中等教育に不必要と判断させる要因であったかもしれません。遺伝学会では昨年の「遺伝単」発刊を通じて用語刷新提案と難解概念の解説を行い、さらに文部科学省への教育要領見直し提案などの活動を行いました。引き続き皆様のご支援をお願いするとともに、ご提案もお待ちしております。

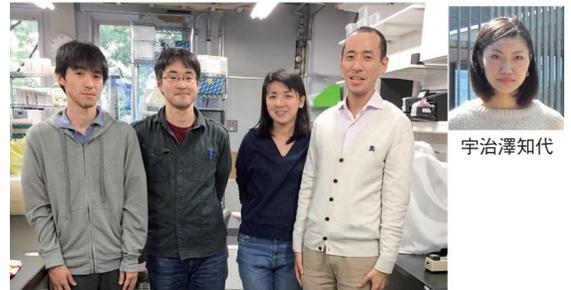
最後になりますが、遺伝学会および大会は関わった皆様すべての貢献によって成り立っています。皆様に厚くお礼を申し上げ、巻頭言とさせていただきます。



# 線虫 *C.elegans* の低温耐性を制御する GPCR 型温度受容体の探索

大西 康平 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  
 おおにし こうへい

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、温度情報に対する感知・応答は、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モデルとして線虫 *C. elegans* の低温耐性メカニズムを指標に解析しています。低温耐性とは、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)。これまでに、低温耐性は単一の温度受容ニューロンで制御され、温度情報は3量体Gタンパク質を介して伝達されることが明らかとなっています(図2)<sup>1-3</sup>)。そこで、3量体Gタンパク質の上流に存在すると考えられるGタンパク質共役型(GPCR)の温度受容体の同定を試みています。新規温度受容体の候補を絞るために、まず線虫ゲノム中に存在する約1,700個のうち約1,000個のGPCR遺伝子について網羅的なRNAiスクリーニングを行っています。その中で、顕著に低温耐性異常を示した13個のGPCR遺伝子を同定しました。さらに次世代DNAシーケンサーを用いた1細胞トランスクリプトーム解析を用いて、温度受容ニューロンと温度を受容しないニューロンで発現しているRNAの種類や量を比較し、飼育温度依存的に遺伝子の発現量が変動していた10個のGPCR遺伝子を同定しました(図3)。そ



大西康平 三浦 徹 太田 茜 久原 篤

宇治澤知代

ここで、これらの候補遺伝子について、CRISPR/Cas9によってノックアウトシステムを作製し、低温耐性を解析しています。これまでに低温耐性に顕著な異常を示す変異体がそれぞれのスクリーニングより1系統ずつ見つかっています。さらに、これら2つの遺伝子の発現細胞を解析したところ、温度受容ニューロンであるASJ感覚ニューロンを含めた複数の頭部のニューロンで発現が観察されました。

今後は、これらのGPCR遺伝子が本当に温度受容に関わるかを調べる必要があります。そのためにまず、ノックアウト変異体の温度受容ニューロンでの温度応答性をCa<sup>2+</sup>イメージングによって生理学的に解析しています。次に候補GPCR遺伝子を、温度を受容しない感覚ニューロンで強制的に発現させ、温度刺激に対して反応するようになるかを測定する予定です。また、温度受容体候補GPCR遺伝子を培養細胞に発現させ、温度に対する応答を直接的に電気生理学的に解析する共同研究も進めています。

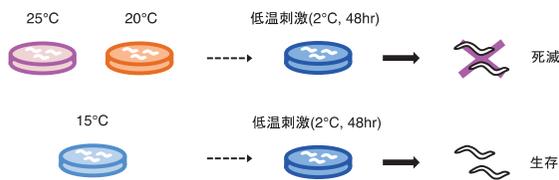


図1 *C. elegans* の低温耐性

25℃もしくは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。

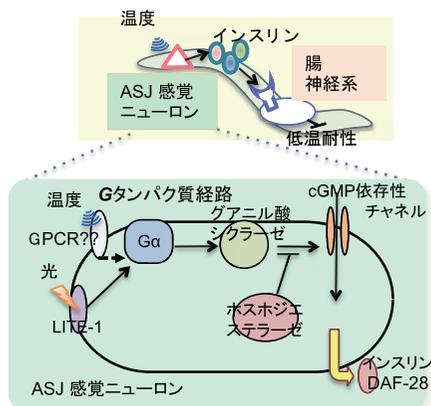


図2 低温耐性における温度受容の既知の分子

低温耐性において、温度情報は頭部のASJ感覚ニューロンで3量体Gタンパク質介して伝達される。温度受容体は未同定である。

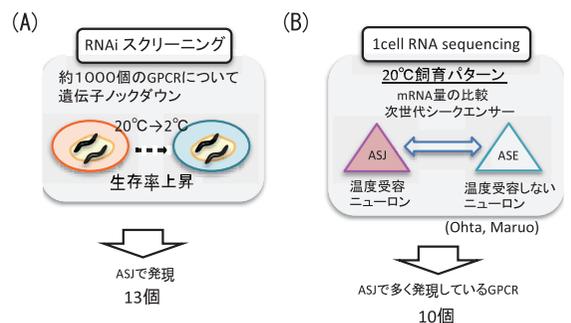


図3 新規のGPCR型温度受容体の単離を目指したスクリーニング

(A) 線虫ゲノム中にあるGPCR遺伝子約1,700個のうち約1,000個をそれぞれノックダウンし、低温耐性の異常を確認している。(B) 温度受容ニューロンであるASJ感覚ニューロンと、温度受容をしないニューロンであるASE感覚ニューロンとで、発現するGPCR遺伝子の比較を行っている。

## 引用文献

- 1) Ohta, Ujisawa, Sonoda, Kuhara, *Nature Commun.*, 2014
- 2) Sonoda, Ohta, Maruo, Ujisawa, Kuhara, *Cell Reports*, 2016
- 3) Ujisawa, Ohta, Uda-Yagi, Kuhara, *PLOS ONE*, 2016



# 糖尿病白内障のエピジェネティックな発現制御を介したメカニズム解明

金田 文人  
かなだ ふみと

福井大学大学院 工学研究科  
総合創成工学専攻

糖尿病白内障は視力の低下をまねく病気であり、若年でも発症するリスクがある。年々増加する糖尿病有病者は現在4億人にまで達し、それに伴い糖尿病白内障の重要性も高くなっている。この病気は、濁った水晶体を手術によって人工レンズと取り替えることでしか完治せず、さらに医療設備の不十分な地域ではそれも難しい。予防薬で症状を低減することが望ましいが、白内障の既存の予防薬は半世紀も前に承認されたものであり、その有効性は十分に検討されていない<sup>1)</sup>。これらのことから新たな創薬アプローチが望まれていたが、白内障の詳細な分子メカニズムは未解明のままであった。

白内障メカニズム解明のため、我々が着目したのが環境によって遺伝子発現を変化させる制御機構「エピジェネティクス」である。この制御の破綻は様々な病気の原因となることが近年報告されており、エピジェネティクス関連因子は病気の治療標的として注目を浴びている<sup>2)</sup>。一方、白内障では興味深い事例として左右の眼で白濁の進行に差が生じることがある。同一の臓器にも関わらず僅かな環境の違いが白濁に影響を及ぼしているのは、エピジェネティックな発現制御の寄与が大きいためであると考えた。

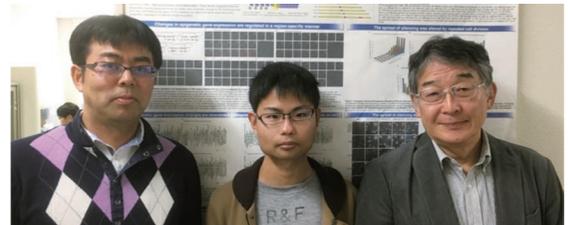
実験はラットから摘出した水晶体をガラクトース含有培地に浸し、白内障を誘発させる ex vivo モデルを用いた (図1)。最初に、エピジェネティックな制御を行う因子のひとつであるヒストンアセチル化酵素 (HAT) に焦点を当て、その阻害剤の添加実験を行った。その結果、白濁の形成が完全に抑えられ、HAT 阻害剤が予防効果を持つことが明らかになった (図2)。また、反対にヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の添加によって白内障の症状が悪化することも判



三宅誠司

高村佳弘

稲谷大



沖昌也

金田文人

内田博之

明し、ヒストンアセチル化が白内障の症状を左右していることが示唆された。

一般にヒストンのアセチル化は、クロマチン構造を弛緩することでその近傍遺伝子の発現を亢進する。白内障の原因遺伝子はアセチル化の増加によって発現増加し、HAT 阻害剤によって減少した可能性がある。今後はマイクロアレイを用いて HAT の下流因子を同定するとともに、ChIP assay によって HAT が原因遺伝子の周辺に集積しているか確認していく。また、老化促進モデルマウスなどを用いて HAT 阻害剤が加齢性白内障へ適用できるか検討する予定である。

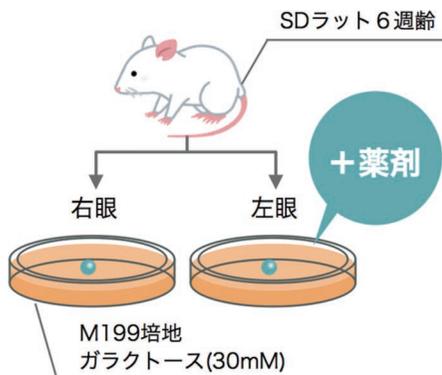


図1. 糖尿病様白内障モデル

同一個体の右眼をコントロールとし、左眼に薬剤を添加することで、その効果を判定する。グルコースは水晶体への蓄積が遅いため、蓄積しやすいガラクトースを代わりに用いている。

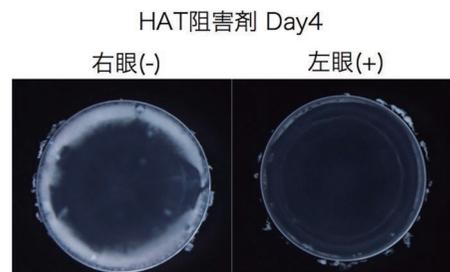


図2. HAT 阻害剤の予防効果

培養4日後の顕微鏡写真。右眼のコントロールでは環状に白濁が形成されているが、左眼では見られない。切片で観察してみると、白濁部は内部の組織が崩壊し空洞が生じていた。

## 参考文献

- 1) Ibaraki N (2002) J Nippon Med Sch, 69(4): 404-405
- 2) Tough DF (2016) Nat Rev Drug Discov, 15(12): 835-853

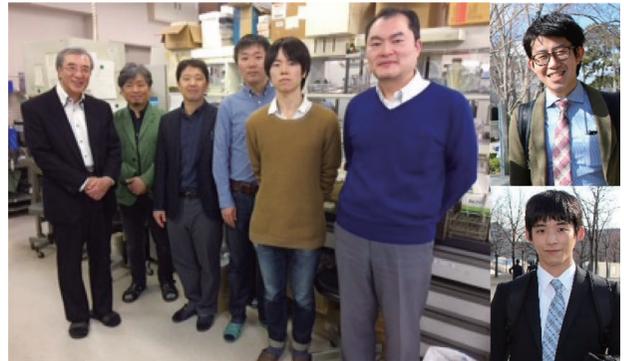


# 枯草菌における (p)ppGpp に依存しないアミノ酸飢餓適応機構の解析

大坂 夏木  
おおさか なつき

東京農業大学大学院 農学研究科  
バイオサイエンス専攻

GTPは細胞内の多くの反応に利用されている重要なヌクレオチドであり、環境変化に応じて、細胞内におけるGTPレベルの恒常性を保つことは生命活動の維持には必須である。細菌一般においては、栄養状態に応じた代謝変化にGTPレベルが関与している。特にアミノ酸飢餓時にGTPレベルを変化させる因子として、核酸小分子 (p)ppGppが知られている。(p)ppGppはアミノ酸飢餓時にGTPから合成・蓄積され、GTP生合成経路の下流を直接阻害する(図1)。その結果、細胞内におけるGTP/ATP量比が低下する。枯草菌では多くの遺伝子の転写開始効率は転写開始点の塩基として利用されるNTPの細胞内濃度に依存しており、(p)ppGppによってGTP/ATP量比が低下すると、転写開始点にGTPを利用するrRNAオペロン等の転写が抑制される一方、ATPを利用するアミノ酸生合成関連遺伝子等の転写が促進されることが分かっている<sup>1)</sup>。また、枯草菌における(p)ppGpp合成酵素を全て欠失した株(ppGpp<sup>0</sup>株)は最少培地において生育阻害を示す。しかし、(p)ppGppによって転写促進される種々のアミノ酸を最少培地に添加しただけでは、この生育阻害は回復しないため<sup>2)</sup>、生存に対するGTP制御の生理的意義は未だ不明な点が多い。また、GTP制御に関わる研究は、これまで殆ど(p)ppGppによる制御にのみ焦点が当てられており、他にGTP制御に関与する因子があるのかは検証の余地があると考えられる。我々はこれらを解明していくためには、ppGpp<sup>0</sup>株の遺伝学的な解析



(左から) 吉川博文、千葉櫻拓、兼崎 友、渡辺 智、大坂夏木、朝井 計  
(右上) 高田 啓、(右下) 多喜乃雄太

が有効であると考え、ppGpp<sup>0</sup>株の最少培地での生育を可能とする抑圧変異株を取得し、次世代シーケンサーを用いて抑圧変異遺伝子の同定を行った。同定した複数の遺伝子のうち、本大会では *prs* についての解析結果を報告した。

Prsは(p)ppGppによって制御されるGTP生合成経路の上流に位置するプリヌクレオチド生合成経路の初発酵素である(図1)。この代謝経路上の位置を考慮すると、抑圧変異 *prs* による影響は、既知の(p)ppGppによるGTP/ATP量比の変化では想定できない。抑圧変異株(*prs*)におけるATP・GTP量をHPLCにより解析したところ、ATP・GTP両者のレベルの低下が見られた。これらのことから、抑圧変異 *prs* によって正味のGTPレベルを低下させ、アミノ酸飢餓への適応性を回復させていることが示唆された。

これまで細胞内GTPレベルは栄養状態に応じた(p)ppGppを介した機構によるものとされてきた。本研究から新たに、プリヌクレオチド生合成経路の初発酵素であるPrsの機能が、栄養状態に応じた細胞内GTPレベルの変化・恒常性維持に寄与していることが考えられた。今後は野生株におけるPrs系と(p)ppGppによる制御系との関係性に焦点を当て、Prsの機能がアミノ酸飢餓応答にどのように関与しているか、その分子機構を解明していきたいと考えている。

## 参考文献

- 1) Krasny et al. (2008). *Molecular Microbiology* 69(1), 42–54
- 2) Kriel et al. (2014). *Journal of Bacteriology* 196(1), 189–201

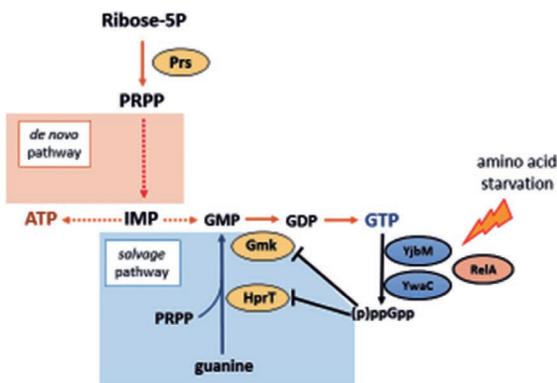


図1. 枯草菌のプリヌクレオチド生合成経路



# RNA polymerase II CTD Ser7 は転写を減速させて Argonaute の RNA への targeting を促進する

梶谷 卓也  
かじたに たくや

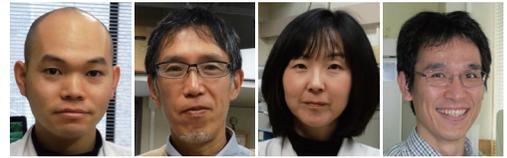
北海道大学大学院 理学研究院  
化学部門 生物有機化学研究室

## 【背景】

RNA polymerase II (RNAPII) は mRNA や ncRNA を転写する生物学的に極めて重要なタンパク質複合体である。RNAPII の最大サブユニット Rpb1 の C 末端ドメイン (CTD) は Y1-S2-P3-T4-S5-P6-S7 の 7 アミノ酸が、分裂酵母では 29 回、ヒトでは 52 回反復する特徴的な構造を有する (図 1)。転写中の CTD は高度にリン酸化され、転写と共役した RNA processing 因子や転写活性化ヒストン修飾酵素の足場となる。過去の CTD の機能解析は Ser2, Ser5 リン酸化が中心で、Ser7 の機能はほとんど未知であった。

## 【結果】

Ser7 の機能を探索する目的で、分裂酵母 CTD の 29 リピートすべての Ser7 をアラニン置換した株 (S7A) を作成した。Ser7 の遺伝子発現への影響を調べるために、マイクロアレイ解析を行ったところ、S7A では大半の遺伝子の発現量は影響を受けなかった一方で、セントロメア内反復配列の発現が過剰に亢進していた。セントロメア反復配列は、野生型株においては高度に凝集したヘテロクロマチン構造により RNAPII の転写が抑制される。そこで Ser7 のヘテロクロマチン形成への影響を調べたところ、S7A ではヘテロクロ



梶谷卓也 村上洋太 石井ひとみ 加藤太陽



近重裕次 平岡 泰 大川恭之 Damien Hermand 木村 宏

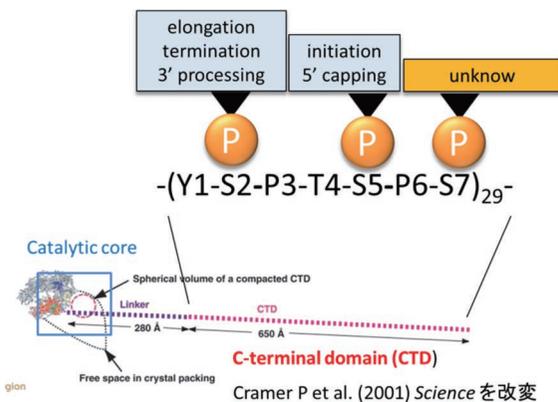


図 1 RNA polymerase II の構造

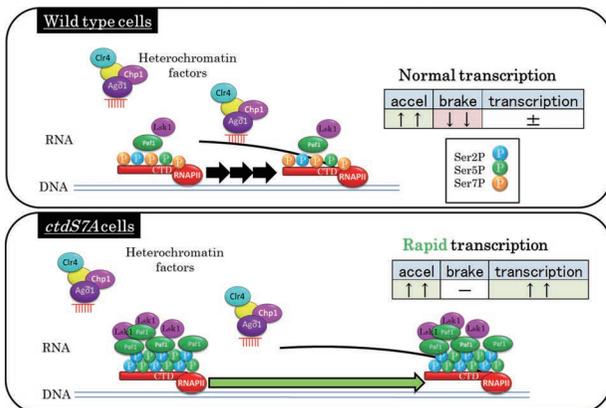


図 2 転写速度の低下は Ago1 の RNA への targeting を促進する。  
(上) 野生型株では転写速度が適度に抑制されるため、Ago1 (紫) が標的 RNA (黒) を効率よく targeting できる。  
(下) S7A では転写速度が上昇するため、Ago1 (紫) の targeting 効率低下する。

マチン特異的ヒストン修飾 (H3K9 メチル化) とこれを促進する反復配列由来 siRNA を顕著な減少が見られた。この結果から、Ser7 は siRNA を介したヘテロクロマチン形成に必要なと結論付けた<sup>1)</sup>。次に S7A でのセントロメアの RNAPII の局在を調べたところ、ヘテロクロマチンが减弱し、転写量が増加するにもかかわらず、予想とは逆に RNAPII は減少した。そこで、S7A の転写状態を詳細に検討したところ、転写活性化の指標である CTD-Ser2 リン酸化、転写活性化因子、活性化ヒストン修飾が、セントロメアだけでなくゲノム全域で増加し、転写が過剰に活性化していた。S7A の過剰な転写活性化は転写活性化因子との double mutant では失われた。これらの結果から、Ser7 はゲノム全域で転写のブレーキとして RNAPII の転写速度を低下させると結論付けた。

次に転写速度とヒストン修飾の因果関係を解析したところ、転写速度の上昇する S7A ではヘテロクロマチンが减弱するが、転写速度の低下する S7A と転写活性化因子との double mutant では回復した。この結果から、ヘテロクロマチン形成には転写速度の低下が必要であると分かった。さらなる分子メカニズムの解明のため、人工的ヘテロクロマチン形成システムで転写速度の影響を受ける反応を調べたところ、siRNA 合成反応のうち Argonaute (Ago1) が新生 RNA に targeting して secondary siRNA を増幅する反応に異常があると分かった。

さらに、S7A によりクロマチン上への局在が増加する因子を調べたところ、核膜孔複合体構成因子と RNA export 受容体がゲノム全域で増加した。この結果は、転写速度の上昇が、核内のクロマチンの配置や RNA の核外輸送効率も制御しうる可能性を示唆する。

## 【考察】

本研究から、RNAPII-CTD Ser7 は転写の過剰な活性化を抑制し、転写を減速させること、転写速度の低下は、Ago1 のセントロメア反復配列由来 RNA への targeting を促進することが分かった (図 2)。転写と共役した protein-RNA 相互作用は他にも数多く知られているため、今後も同様な例が見つかると考えている。更なる Ser7 の生物学的意義の解明のため、今後、Ser7 の下流で機能する因子を遺伝学的スクリーニングと生化学的スクリーニングから探索したいと考えている。

## 参考文献

- 1) Kajitani et al. Ser7 of RNAPII-CTD facilitates heterochromatin formation by linking ncRNA to RNAi. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2017)



# 姉妹染色体接着形成メカニズムの解明にむけて

村山 泰斗  
むらやま やすと

東京工業大学 科学技術創成研究院  
(現国立遺伝学研究所)

染色体は、細胞周期を通じて、そのかたちを大きく変化させる。体細胞分裂期においては、染色体は高度に凝縮し、娘細胞に分配される様が100年以上も前に観察されている。また、一見核の中で一様に分散しているような間期の細胞においても、染色体は階層的に高次構造を形成し、転写、DNA複製、修復といった多岐にわたる反応を制御していることが、近年のゲノムバイオロジー解析から明らかになってきた。染色体高次構造の中で最も古くから知られているものの一つに姉妹染色体接着がある。

姉妹染色体接着は、文字どおり姉妹染色体の間の物理的な結合で（体細胞分裂期の姉妹染色体はセントロメア部位で結合し、X字の形をしているが、まさにこの結合部分のことである）、DNA複製の直後から形成され、姉妹染色体がそれぞれの娘細胞に分配される直前まで維持される。この染色体構造は、染色体分配においては、微小管が姉妹染色体を細胞の両極に引っ張るときに、張力を生むことにより、正確な分配を担保する。

姉妹染色体接着を形成する本体は、コヒーシンという巨大なリング状構造をとるタンパク質複合体である。コヒーシンのリングはATPaseドメインを持つ長大なSMCサブユニット（SMC1とSMC3）を中核として形成される（図1）。この特徴的な構造から想像されるように、コヒーシンは自身のリングの内側にDNAを通し、複数本を束ねるように結合することによって、姉妹染色体接着をはじめとした染色体高次構造を形成すると考えられている。しかし、コヒーシンがどのようにしてトポロジカルにDNAに結合するのかという分子機構は明らかになっていない。私たちは、この分子機構を明らかにするために、分裂酵母のコヒーシンと、その補助因子ローダー複合体を精製し、その機能的なDNA結合反応を試験管内で再構成した<sup>1)</sup>。この解析から1) コヒーシンはATP依存的にDNAとトポロジカ



村山泰斗

ルに結合する、2) ローダー複合体は、コヒーシンのリング周上に複数箇所結合し、トポロジカルなDNA結合反応を直接促進する、3) コヒーシンのサブ複合体 Pds5-Wapl はDNAにトポロジカルに結合したコヒーシンの解離を促進する、ことを明らかにした<sup>2)</sup>。

では、コヒーシンはどのようにして姉妹染色体接着をつくるのか？最もシンプルなモデルのひとつは、1本目のDNAとトポロジカルに結合したのち、もう一回同じ反応を繰り返すことによって、2本の姉妹DNAを同時に抱えるというものである。そこで、試験管内をコヒーシンを1本目のDNAに乗せた後、2本目のDNAを加えてみたところ、実際に2本のDNAとトポロジカルに結合した。これまで、姉妹染色体接着の形成メカニズムはいくつか提唱されてきたが、2本目のDNAとトポロジカルに結合する活性は、まさに姉妹染色体間接着を形成するために必要なものである。今後は、この活性の分子機構、ひいては姉妹染色体接着の形成機構について明らかにしていきたい。

## 参考文献

- 1) Murayama Y. and Uhlmann F. (2014) Nature, 505: 367-71.
- 2) Murayama Y. and Uhlmann F. (2015) Cell, 163: 1628-40.

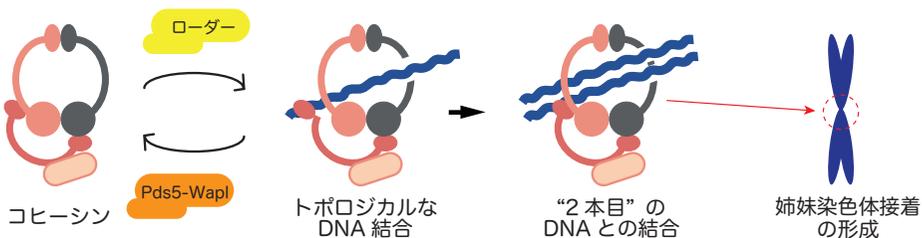


図1 コヒーシンによる姉妹染色体接着の形成モデル。



# C. elegans と姉妹種を用いた個体サイズ制御メカニズムの解析

津山 研二  
つやま けんじ

東北大学大学院 生命科学研究所  
生命機能科学専攻 発生ダイナミクス分野

生物は種ごとに固有のサイズを持つ。この種固有のサイズが決定されるメカニズムは発生生物学の古典的な疑問であるが、その全貌は未だに明らかになっていない。その理由のひとつとして、遺伝子レベルで個体サイズ制御の解析が可能なモデル生物が少ないことが挙げられる。

線虫 *C. elegans* は細胞生物学や発生生物学、行動学など様々な分野において広く用いられているモデル生物であり、個体差が非常に小さいため個体サイズ制御の解析にも用いられてきた。最近、沖縄でイチジクの一つであるオオパイヌビワの花囊から発見された新種の線虫 *C. inopinata* は、*C. elegans* に比べて個体サイズが二倍も大きいほか行動や生態などに様々な違いを持つが、ゲノム解析の結果、*C. elegans* に最も近縁の種であることが明らかになった（図1）（菊地・神崎ほか、私信）。そこで本研究では、*C. inopinata* を *C. elegans* のサテライトモデル種として、個体サイズの進化生物学的解析に用いることとした。

まず、この二種の個体成長を経時的に計測して比較した結果、卵や幼虫期には顕著な差はないが、4 齢幼虫から成虫への脱皮の時期に個体サイズ差が急激に増大することが明らかになった（図2）。また、個体サイズの差が細胞数と細胞サイズのどちらに起因するかを調べた結果、二種間で細胞数にはほとんど差がなく、個々の細胞サイズの違いによって個体サイズ差が生じることが示唆された。さらに、



左から津山研二、杉本亜砂子

*C. elegans* において既知の個体サイズ制御関連因子（TGF- $\beta$  経路の構成因子である *sma-4*、*lon-1*、コラーゲンをコードする *dpy-10*、*lon-3*）の *C. inopinata* オルソログを RNA 干渉法によってノックダウンした結果、*C. elegans* と同様のサイズ変化が見られた。このことから *C. inopinata* においても *C. elegans* と同様の個体サイズ制御経路が保存されており、これらの遺伝子変異によって二種間の個体サイズの違いが引き起こされているのではないことが示唆された。

現在、二種間の個体サイズ差の要因となっている遺伝子群を同定することをめざし、RNA-seq により個体サイズ差が生じる前後の時期の遺伝子発現プロファイルの比較解析を行っている。さらに解析を進めることにより、個体サイズ制御メカニズムの解明につなげていきたい。

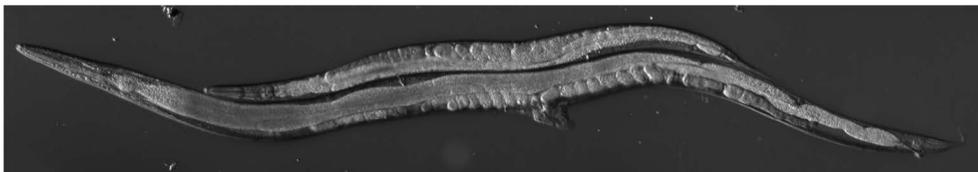


図1 *C. elegans* (上) と *C. inopinata* (下) の DIC 写真

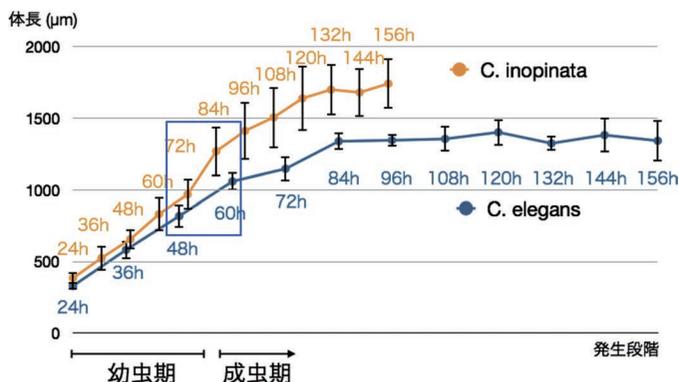


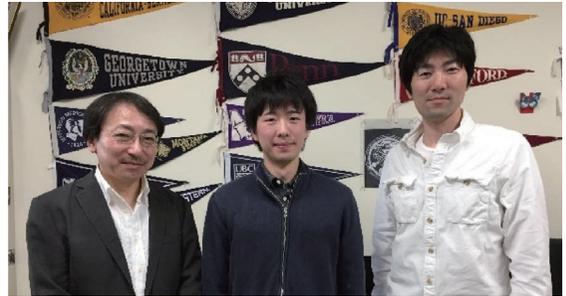
図2 *C. elegans* と *C. inopinata* の成長曲線。幼虫期には大きな差は見られないが、成虫への脱皮期（青四角）において成長速度に差が生じ、個体サイズ差が増大する。



# 線虫 *C. elegans* アダプター分子 RIMB-1 による 電位依存性カルシウムチャネルの 神経プレシナプス局在制御

榎引 勇人 北海道大学大学院 薬学研究院  
くしびき ゆうと 神経科学研究室

シナプス結合は神経情報伝達に特化した細胞間接着構造である。主要なシナプス結合である化学シナプスでは、プレシナプスから開口放出された神経伝達物質がポストシナプス膜上の受容体により認識される。神経伝達物質の開口放出はアクティブゾーン (active zone, AZ) と呼ばれる細胞膜領域において局所的に行われる。AZ 近傍には生物種間で高度に保存されたアダプター分子が集積し、これらを総称して *cytomatrix at the active zone* (CAZ) と呼ぶ。CAZ 構成分子は多様な分子間相互作用によりプレシナプスの形成や神経伝達物質の開口放出を制御することが知られているが、分子機構の全体像は未解明である。そこで我々は遺伝学的解析に秀でた線虫 *C. elegans* をモデルとして、生体内における CAZ 構成分子による正常なプレシナプス機能制御の遺伝学的相互作用の解析を進めている。線虫 CAZ 構成分子の一つである RIMB-1 は RIM-binding protein (RBP) の相同分子であり、複数の fibronectin 3 (FN3) ドメインや src-homology 3 (SH3) ドメインを保存するが、その生理機能は未解明であった。本研究で我々は RIMB-1 の発現様式や神経機能への関与を蛍光イメージングや RIMB-1 変異線虫株を用いて解析した。神経伝達物質の開口放出は電位依存性カルシウムチャネル (voltage-gated calcium channel, VGCC) によって即時的に制御される。したがって VGCC のプレシナプス局在が神経伝達に必須であるが、細胞体から AZ への輸送、AZ での局在安定化、エンドサイトーシスによる代謝・分解といった VGCC 細胞内動態の具体的な制御分子機構は不明である。線虫では VGCC 局在に必要なプレシナプスアダプター分子は未同定であったが、我々の解析により VGCC のプレシナプス局在制御における RIMB-1 の役割および他アダプター分子との遺伝学的相互作用が明



左から鈴木利治、榎引勇人、多留偉功

らかになった。マウスやキイロシヨウジョウバエでは RBP をはじめとする複数の VGCC 結合アダプター分子がプレシナプス局在を制御する。これらのアダプター分子は互いに結合するため、個々のアダプター分子が相互依存的に VGCC 局在を制御する可能性が考えられるが、本研究によりアダプター分子による冗長的な VGCC 局在制御という新たな機構が提唱された。今後、輸送関連遺伝子や代謝・分解関連遺伝子の変異線虫株を用いて、VGCC と RIMB-1 の局在や結合における各遺伝子の役割を解析し、相互作用の生じる過程について細胞内動態と関連付けた解析を進めたい。

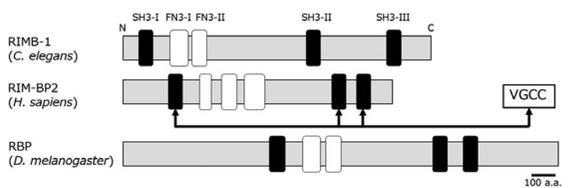


図 2. RBP ファミリータンパク質の 1 次構造

RBP 線虫ホモログである RIMB-1 は哺乳類 RBP の VGCC 結合ドメインである SH3 ドメインを保存しており、その発現様式や生理機能が未知である。両矢印：分子間相互作用。

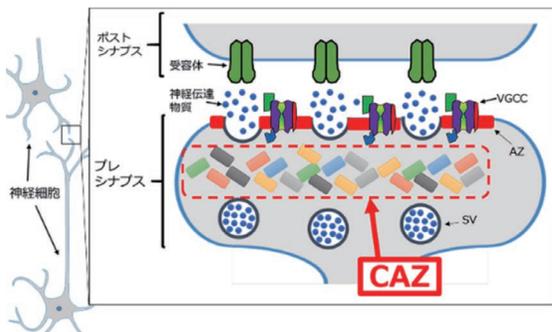


図 1. 化学シナプスの基本的構造

神経伝達を行う化学シナプスのプレシナプスでは VGCC 制御下シナプス小胞 (synaptic vesicle, SV) の AZ における膜融合により神経伝達物質が開口放出される。AZ 近傍には CAZ と呼ばれるアダプター分子群が集積する。

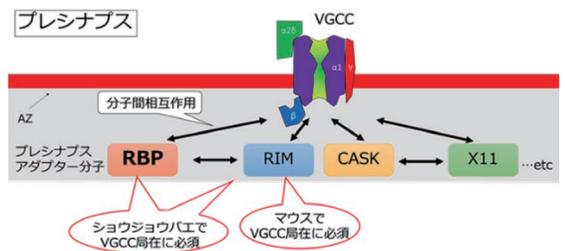


図 3. 複数の VGCC 結合アダプター分子

RBP をはじめとする複数のプレシナプスアダプター分子が VGCC と結合し、局在を制御する。これらのアダプター分子は相互作用するため、VGCC 局在制御の相互依存性が予想されるが、これまで検証されていない。



# シロイヌナズナの経世代的 de novo DNA メチル化動態に対する既存 DNA メチル化の効果

橋本 祐里 東京大学大学院 理学系研究科  
はしもと ゆり 生物科学専攻

DNA メチル化は、多くの真核生物に見られるエピジェネティックな修飾であり、脊椎動物や種子植物では、反復配列の抑制や遺伝子の制御に重要であることがわかっています。DNA メチル化は複製後に DNA メチル化酵素が行いますが、DNA 複製時に生じたヘミメチル化状態（片方の DNA 鎖のシトシンだけがメチル化された状態）を認識してメチル化を触媒する維持メチル化酵素と、新たに DNA メチル化パターンを確立する de novo（新規の部位）メチル化酵素とが知られています。de novo DNA メチル化酵素は動物では DNMT3、植物では DRM と呼ばれますが、動物でも植物でも、トランスに働く短い非コード RNA にガイドされることがわかっています。今回の研究では、このようなトランスの効果に加えて、シスに偏った効果を持つ DNA メチル化活性を同定しました。

DNA メチル化のパターンがどのような機構で形成されるかを理解するため、維持メチル化に必要な因子の変異によって、ゲノムのメチル化を一度失われた後、その再獲得の過程を観察しています。シロイヌナズナの維持メチル化酵素 DNMT1/MET1 の変異体と、その補助因子である UHRF1/VIM の変異体は CG サイトのメチル化を失っており、この両者の F1 において de novo メチル化が観察できます。不思議なことに、F0 として DNMT1/MET1 の弱い変異アレルを使うと、F1 における再メチル化効率が上がりました。このような残存メチル化の影響として、同一染色体上を広がる「足場依存的」なもの、相同染色体にまでトランス



左から藤 泰子、角谷徹仁、橋本祐里、樽谷芳明

ンスに影響する「足場非依存的」なものの 2 パターンが見られました。

「足場依存的」と「足場非依存的」な応答をする領域の特徴を比較したところ、野生型における non-CG メチル化レベル（シロイヌナズナにおいては CpG と CpNpG と CpNpN のすべてのサイトがメチル化されます）や、siRNA richness、CG サイト数、などいくつかの点で異なる性質を持っていました。各領域のこういった特徴の総合が、再メチル化における動態の違いを形成していると推測されます。

今後は「足場依存的」再メチル化と「足場非依存的」再メチル化の分子機構の違いを遺伝学的に明らかにするとともに、これらの機構の進化的・生物学的意義について理解することを目指して研究を進めています。

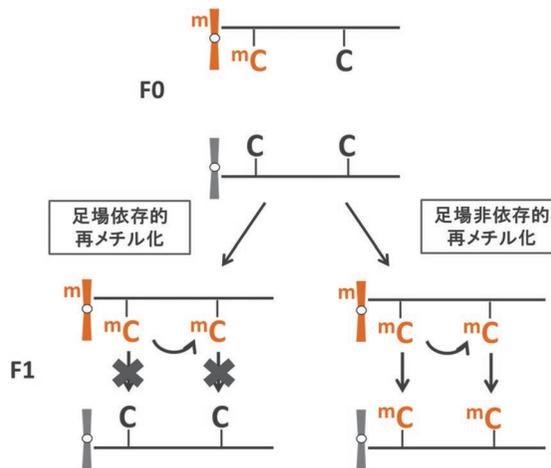


図 1. 足場依存的・非依存的再メチル化の模式図



# 昆虫武器サイズのエピゲノム制御

太田 邦史  
おおた くにひろ

東京大学大学院 総合文化研究科  
東京大学 生物普遍性連携研究機構

同一種の個体群は、ほぼ同一のゲノム情報を持ちながらも、環境変化に応じて多様な表現型を創出する（表現型可塑性）。この性質によって、個体レベルでは環境への適応力を高め、さらには集団に多様な表現型が生じることで環境変動に対する頑丈性を獲得し、生存適応度が向上する。環境と表現型変異については古くから知られていたが、その変異発現のしくみはわかっていなかった。

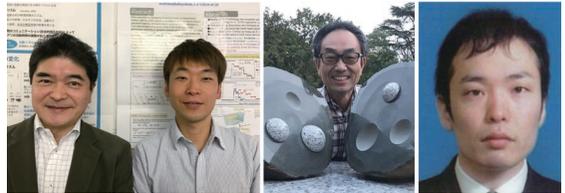
我々は、この機構にエピゲノム制御が関与しているのではないかと考え、高い変異性を示す形質としてカブトムシなどにみられるツノや大顎などの昆虫の武器形質に注目した。武器形質は成長期の生息環境の影響を強く受け、同種内においても大きく変化する。そこで、小型の甲虫ゴミムシダマシ科に属するオオツノコクスストモドキ（以下本種と略記）を用いて解析を行ったところ、武器の形態の変異性とエピゲノム制御の関連がはじめて明らかとなった。

まず、エピゲノム制御因子の阻害薬剤を投与し、武器形態への影響を調べた結果、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害薬剤投与において武器サイズに変化が見られた。次に、遺伝子レベルでの解析を行うため、De novo RNA-seq 解析によって本種の遺伝子を解読し、5種のHDAC 遺伝子含む多数のエピゲノム因子を同定した。HDAC 遺伝子について RNAi で調べたところ、その中から2種類のHDAC 遺伝子が大型の形態に特異的に影響していることが明らかとなった（図1）。また2つのHDAC 遺伝子はそれぞれ正反対の方向に大型形質を制御していることがわかった。HDAC1 は大型を巨大化させる方向に機能し、



小澤高嶺 水原誠子 太田邦史

新 政隆



嶋田正和

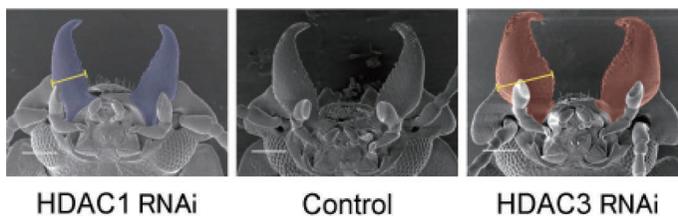
岡田泰和

新美輝幸

岡田賢祐

HDAC3 は反対に小型化させる方向に機能していた。

大型の他にも翅や脚、交尾器など様々な部位への影響を調べたところ、翅サイズにも影響がみられ、一方で脚や交尾器などの他の器官への影響はみられなかった。さらに、大型が巨大化すると同時に翅が小型し、反対に大型が小型すると翅が大型化するという器官間の関連性が見られ、環境に応じて影響を受けやすい器官がエピゲノム制御の影響を強く受けることがわかった（図2）。今後は、HDAC 以外のエピゲノム制御因子などの解析を進め、環境と表現型変異の分子的な基盤を明らかにしていきたい。



HDAC1 RNAi

Control

HDAC3 RNAi

図1. HDAC RNAi による大顎形態の変化

HDAC RNAi 処理したオス成虫個体の SEM 画像。HDAC1 RNAi により大顎の小型化、HDAC3 RNAi により大顎の大型化が観察される。スケールバーは 200 $\mu$ m。

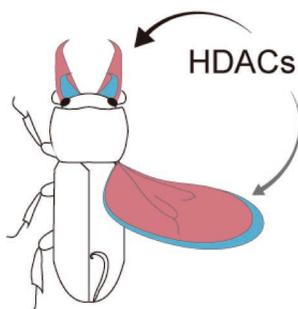


図2. HDAC による表現型可塑性の制御

HDAC は環境に応じた表現型変異が大きい特定の器官（大顎・翅）に顕著に作用する。大顎（闘争力）と翅（移動能力）への資源配分は個体サイズによって異なり、エピゲノム制御が環境に応じて適切な形態の調節を担っていると考察する。

# 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ッ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長の承認を得て企画・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) 委員長は、会長と大会準備委員長長の承認を得て、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送付するとともに、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92巻5号 (付録)  
2018年2月20日発行 非売品  
発行者 小林 武彦  
印刷所 レタープレス株式会社  
Letterpress Co., Ltd. Japan  
〒739-752 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。