

2024年度日本遺伝学会木原賞候補者推薦書

推薦者: 森 郁恵 (名古屋大学 名誉教授)

受賞候補者: 颯田 葉子 (総合研究大学院大学統合進化科学研究センター 教授)



・ 略 歴

1984.3 お茶の水女子大学理学部生物学科卒業
1986.3 お茶の水女子大学大学院理学研究科修士課程終了
1990.3 九州大学大学院理学研究科より論文博士号授与
1990.4 日本学術振興会特別研究員 採用
1992.4 ドイツMax-Planck 研究所 免疫遺伝部 研究員
1995.4 総合研究大学院大学教育研究交流センター講師 (非常勤)
1996.6 総合研究大学院大学教育研究交流センター助教授
1998.9 遺伝学会奨励賞を受賞
1999.4 総合研究大学院大学先導科学研究科助教授
2003.8 日本進化学会研究奨励賞受賞
2006.4 総合研究大学院大学先導科学研究科教授
2007.4 京都大学霊長類研究所運営委員会委員
2011.4 京都大学大学院理学研究科講師
2015.9 北里大学理学部講師
2016.4 岡崎統合バイオサイエンスセンター運営委員会委員
2017.4 総合研究大学院大学学融合推進センター センター長
2018.4 大学共同利用機関法人自然科学研究機構生命創成探究センター運営委員会委員
2019.4 総合研究大学院大学先導科学研究科生命共生体進化学専攻副専攻長
2022.4 総合研究大学院大学統合進化科学研究センター 副センター長

・ 研究題目

(和文) 進化学におけるデータサイエンスの推進

(英文) Data Driven Science in Evolutionary Genetics

・ 推薦理由

颯田葉子さんは、最先端の遺伝学的データを用いて、遺伝的浮動や自然選択に代表される進化のメカニズムやデモグラフィーの解析を行い、遺伝学の発展に顕著な貢献をしました。

颯田さんの主な研究成果として、進化メカニズムの研究には、自然選択がゲノム進化に及ぼす役割とデモグラフィーを系統解析に取り入れることが極めて重要であることを示したことが挙げられます。颯田さんはまず、獲得免疫系の司令塔的役割を担う抗原提示分子であるMHC(主要組織適合性遺伝子複合体)遺伝子座に関して、特に霊長類における進化と多型のメカニズムについて研究しました(21)。当時、MHC遺伝子座での高い突然変異率が、MHCの多型を説明するメカニズムの一つとして挙げられていました。颯田さんは、これに対して、MHC遺伝子座での多型による突然変異率の過剰推定を補正して、突然変異率を推定する方法を開発し、それを用いることで、MHC遺伝子座での変異率は他の遺伝子座と違いがないことを示しました(9, 20, 41)。また、MHC遺伝子座での自然選択は平衡選択であるために、対立遺伝子が種よりも長い寿命を持ちます。颯田さんは、この長い寿命こそがtrans-specific polymorphismの原因であり、その自然選択の強度はたかだか数%であることを塩基配列データ解析とコンピュータシミュレーションから示しました(32, 35)。さらに、この選択には、領域での組み換えが大きな効果を及ぼすことを示しました(44, 48, 49, 51)。平衡選択が働く別の遺伝子座の例として、アブラナ科の植物の自家不和合性の遺伝子座についての配列解析も行いました。その結果、颯田さんは、植物での平衡選択でも、MHCと同様にtrans-specific polymorphismを示すことを明らかにしました(31, 42, 55, 57, 73, 87, 98)。

また、2019年には正の自然選択を検出する新たな方法を開発しました(142)。この方法は、従来の方法とは異なり、標的SNPに派生型対立遺伝子を持つハプロタイプグループの中の多型性が、中立の場合に期待されるよりも有意に小さくなることを利用する方法であり、これを示した論文は、GGSprize2019を受賞しました。颯田さんは、この方法を用いてこれまでに、5例の自然選択の検出に成功しています(144, 145, 146, 152, 155)。この5例中4例はこれまでの方法では、検出されてこなかった自然選択であり、特に、乳糖耐性の自然選択の研究においては、ヨーロッパと南アジアの両集団で観察される乳糖耐性のハプロタイプは、起源が同じでありながら、それぞれに異なる地域特異的な自然選択を受けてきたことを、配列解析から示し、この仮説が古人骨のDNAを用いた解析結果から支持されるヒトの移動と矛盾しないことを示しました(145)。

デモグラフィーについては、ヒトゲノムの中に、種の系統関係と遺伝子の系統関係が一致しない領域が存在することを定量的に示し、その原因となる祖先集団サイズの推定を行うことによって、系統解析には祖先集団の多型を考慮することが大切であることを示しました(40, 54, 81, 111)。具体的には、ヒト・チンパンジーが近縁であることを示す領域以外に、ヒト・ゴリラ、ゴリラ・チンパンジーの方がヒト・チンパンジーより近縁であることを示す領域が存在することを、45個の遺伝子座とその周辺領域の中立変異を用いて示しました(54)。そして、この現象はILS(incomplete lineage sorting)で説明できること、さらに、ILSの起きる条件として祖先集団サイズと種の分岐時間が重要な要因であることをコンピュータシミュレーションと理論解析により示しました(33)。解析当時、系統解析にデモグラフィーの影響を取り入れた研究は他に例がなく、種の系統関係と遺伝子の系統関係の不一致が、類人猿(ヒト・チンパンジー・ゴリラ)の系統関係だけでなく、条件がそろえば、どのような系統関係でも生じうることを、また、種分岐の時間の推定には、祖先集団での多型を差し引くことが重要であることを示しました(40, 54)。実際のデータを用いて、ヒト・チンパンジー・ゴリラのみならず(111)、霊長類の祖先集団サイズの推定と種の分岐年代の推定を行い(40, 81)、霊長類の祖先集団サイズは現在のヒトの有効集団サイズ1万ではなく、そのおよそ10倍の10万のオーダーであることを示しました(40, 81, 111)。また、ここで開発した方法を用いて、他の生物の祖先集団の有効サイズも求めました(53)。

デモグラフィーに影響を与える他の要素としては、Admixtureあるいは異種間浸透があり、ネアンデルタール人やデニソワ人から現代人ゲノムへの異種間浸透が起きたことはよく知られています。特に、デニソワ人では、異なる3系統のゲノムが現代人のそれぞれ異なる地域集団で見つかっています。颯田さんは、これらの遺伝的交流がどこでいつごろ起こったのかを推定するために、浸透を受けたゲノムから、当該の3系統のデニソワ人の浸透が起きた領域を同定する新たな方法を開発しました。現在は、この方法を用いて、東ユーラシアの古代人ゲノムに浸透した3系統のデニソワゲノムを検出することを試みています。

以上のように颯田さんは、塩基配列データに基づいて、遺伝的浮動や自然選択などに代表される分子進化あるいはゲノム進化のメカニズムの解析を行い、特に平衡選択を含む自然選択を検出し、その選択がゲノム進化に及ぼした影響を示し、また、中立変異に着目してデモグラフィーの解析を行い、祖先集団の多型の程度を推定し、この祖先集団の多型が現生の生物の多様性に及ぼす影響を明らかにしてきました。また、今世紀に入って著しい古人骨に由来する古代ゲノムDNA解析を中心とした人類進化研究の発展を積極的に自分の研究に取り入れてきたことで、ゲノム進化学、人類進化学を中心とした遺伝学に顕著な貢献をしました。

このように、颯田葉子さんは日本を代表する進化生物学者であり、日本遺伝学会の誇る学術賞である木原賞の2024年度受賞者として最適任者であると確信し、ここに強く推薦いたします。

2024年度日本遺伝学会奨励賞候補者推薦書



推薦者: 鵜木 元香

受賞候補者: 鵜木 元香 (東京大学大学院 医学系研究科、准教授)

・ 略 歴

2001年 4月 東京大学医科学研究所、日本学術振興会 特別研究員-DC2
2003年 4月 東京大学医科学研究所、リサーチアソシエイト
2004年 5月 米国がん研究所 (NCI, NIH)、日本学術振興会 海外特別研究員
2006年 4月 米国がん研究所 (NCI, NIH)、博士研究員
2008年 4月 理化学研究所、ゲノム医科学研究センター、博士研究員
2010年 10月 九州大学生体防御医学研究所、助教
2019年 9月 九州大学生体防御医学研究所、准教授
2022年 9月 東京大学大学院 医学系研究科、准教授

・ 遺伝学会における活動歴

2012年~現在、遺伝学会会員
2023年~現在、遺伝学会誌(GGS)編集委員
遺伝学会発表(筆頭著者): 93回大会、92回大会、84回大会
遺伝学会発表(共著者): 86回大会

・ 研究題目

(和文) DNAメチル化異常を伴う先天性疾患の分子病態メカニズムの解明
(英文) Elucidation of the molecular pathogenesis of congenital diseases with DNA methylation abnormalities

・ 推薦理由

私は2004年にUHRF1蛋白質がDNAメチル化を認識して結合することを網羅的解析にて見出したことからエピジェネティック制御機構に興味を持ち(この研究を発端に、UHRF1がDNAメチル化維持に必須な蛋白質であることが解明されました)[Unoki et al. *Oncogene*, 2004]、この10年余りは、先天的なDNAメチル化異常症の分子病態機序の解明を通して、DNAメチル化が生体の恒常性維持に果たす役割を明らかにするべく研究を進めてきました。先天的なDNAメチル化異常症のうち、DNAメチル化酵素以外の蛋白質をコードする遺伝子の変異(=病的バリエント)がDNAメチル化に影響を与える疾患として、「ICF症候群」と「マルチローカスインプリンティング異常症」が知られております。私はこれらの疾患の病態解明が、DNAメチル化を支える分子機構を理解する上で重要だと考え、まず、「ICF症候群」の分子病態機序の解明に取り組みました。最初に、私は指導大学院生と共に、ICF症候群の既知の原因遺伝子の1つであるZBTB24に変異があるICF患者3名を報告し、当該変異はZBTB24のヘテロクロマチンへの局在を阻害することを見出しました[Nitta et al. *J Hum Genet*, 2013]。さらにZBTB24が有する複数の蛋白質ドメインの詳細な機能解析をおこない、ZBTB24の細胞質局在と転写因子としての活性に重要なドメインを決定しました[Aktar et al. *Genes Cells*, 2019]。また私は、指導大学院生と共に国際共同研究に参画し、本症候群の新たな原因遺伝子としてCDCA7とHELLSを同定しました[Thijssen et al. *Nat Commun*, 2015]。CDCA7の機能はほとんどわかっていなかったため、私はCDCA7の相互作用蛋白質の網羅的解析を行い、CDCA7とHELLSは、DNA断端を保護するKu80のDNA損傷部位への集積を促進することによって、非相対末端結合(NHEJ)型DNA損傷修復に関与することを明らかにしました[Unoki et al. *J Clin Invest*, 2019]。また、CDCA7/HELLS複合体が、DNMT1/UHRF1維持メチル化複合体の新規合成DNA鎖への集積を促進することや、ICF患者ではこの機構の破綻がセントロメア・ペリセントロメア反復配列の低メチル化を招き、低メチル化した当該領域から異所性の転写が起こって、Rループの形成を伴ったDNA損傷が蓄積することなども見出しました[Unoki et al., *Sci Rep*, 2020]。さらに私は原因不明のICF患者1名が、UHRF1遺伝子に複合ヘテロ接合性変異を有することを明らかにしました[Unoki et al. *Hum Mol Genet*, 2023]。ICF症候群の主要な表現型の1つが染色体の不安定性(ヘテロクロマチンの崩壊を伴う染色体の伸長や融合)です。CDCA7とHELLSはクロマチンリモデリング因子で、どのようにDNAのメチル化と関連するのか分かりませんでした。私はこれらの一連の研究を通して、クロマチンリモデリング因子の異常がDNAの低メチル化を引き起こし、さらにはそれがどのように染色体の不安定性を引き起こすのかの、分子レベルでの解明に成功しました

次に私は、「マルチローカスインプリント異常症」の分子病態解明に取り組みました。先行研究として、私は指導大学院生と共に、マウスUHRF1欠損卵母細胞では、皮質下卵母細胞複合体(SCMC)に含まれる蛋白質の安定性が低下していることを見出していました[Maenohara et al., *PLoS Genet*, 2017; Uemura et al., *Life Sci Alliance*, 2023]。SCMCに含まれる蛋白質をコードしている遺伝子の変異(病的バリエント)はマルチローカスインプリント異常症を引き起こすことが知られていましたが、なぜ細胞質に存在する蛋白質の変異が、DNAの低メチル化を引き起こすのかは長年の謎でした。私はUHRF1が、SCMCの構成蛋白質であるNLRP5とOOEPと結合することを見出し、NLRP5がUHRF1の蛋白質安定性を高めることを見出しました。また、私はNLRP5とOOEPが、卵母細胞においてUHRF1を細胞質に輸送するDPPA3とも結合することを見出しました。これにより、UHRF1はDPPA3によって細胞質に輸送された後、NLRP5と結合することで、安定して細胞質にとどまるのではないかと考えられます。最後に、NLRP5欠損マウスを作製したところ、NLRP5欠損マウスの卵母細胞では、細胞質においても、核においても、UHRF1の安定性が低下していることがわかりました。卵母細胞では、核内にとどまった少量のUHRF1が、ゲノムワイドな脱メチル化に抗して、インプリンティング制御領域のDNAメチル化を維持することが知られていますが、この結果から、NLRP5の変異により核内のUHRF1の量が不足して、複数のインプリンティング制御領域のメチル化が維持されず、マルチローカスインプリント異常症が引き起こされる可能性が強く示唆されました[Unoki et al., *Hum Mol Genet*, in press]。SCMCの1つの構成蛋白質の変異は、他の構成蛋白質の安定性を低下させるため、どの蛋白質の変異でもNLRP5の不安定化が起こり、それに伴って起こるUHRF1の不安定化が、本疾患の分子病態基盤ではないかと考えられました。本研究結果により、私は、細胞質に存在する蛋白質の変異が、DNAの低メチル化を引き起こす謎に満ちた機構の一旦を明らかにすることに成功しました。

ICF症候群とマルチローカスインプリント異常症の分子病態メカニズムの解明を介して得られたこれらの研究成果は、DNAのメチル化の確立や維持の分子基盤の理解につながる重要な成果と考え、奨励賞に応募させて頂きました。

2024年度日本遺伝学会奨励賞候補者推薦書

推薦者:角谷 徹仁(東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻 教授)

受賞候補者:越阪部 晃永(東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻 特任助教)

・ 略 歴

2007年3月 早稲田大学 理工学部電気・情報生命工学科卒業

2009年3月 早稲田大学大学院 先進理工学研究科電気・情報生命専攻修士課程修了

2012年3月 早稲田大学大学院 先進理工学研究科電気・情報生命専攻博士後期課程修了

・ 職 歴

2009年4月-2012年3月 日本学術振興会特別研究員(DC1)

2012年4月-2013年3月 早稲田大学 先進理工学研究科電気・情報生命工学科 助手

2013年4月-2015年3月 早稲田大学 先進理工学研究科電気・情報生命工学科 助教

2015年4月-2016年3月 早稲田大学 理工学術院 次席研究員(研究院助教)

2016年4月-2020年10月 Gregor Mendel Institute Postdoctoral Fellow

2016年4月-2018年3月 日本学術振興会海外特別研究員

2018年8月-2020年7月 FWF Lise Meitner Postdoctoral Fellow

2020年11月-2024年3月 科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業さきがけ研究者

2020年11月-現在 東京大学大学院 理学系研究科 生物科学専攻 特任助教

・ 遺伝学会における活動歴

2021年 遺伝学会入会

2021年 第93回遺伝学会一般演題発表

2022年 第94回遺伝学会一般演題発表(BP賞受賞)

2023年 第95回遺伝学会一般演題発表

・ 研究題目

(和文)シロイヌナズナのヒストンバリエント動態を介したトランスポゾン調節機構に関する研究

(英文) Research on the transposon silencing/expression regulated by histone variant dynamics in Arabidopsis

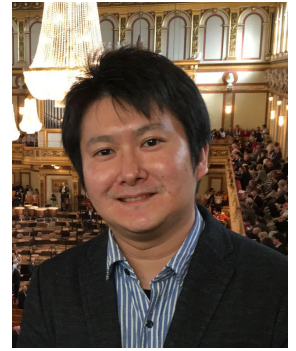
・ 推薦理由

日本遺伝学会奨励賞の候補として越阪部晃永博士の推薦を行うことを光栄に思います。越阪部博士は、遺伝学とゲノミクスと構造生物学と生化学とを組み合わせたエピジェネティクス研究をシロイヌナズナで展開しています。今後が期待できる世界的にも稀有な人材です。

大学院では、ヒトのヒストンバリエントを含むヌクレオソームの試験管内再構成系を胡桃坂仁志先生の研究室で確立し、これは、精巢特異的H3バリエントおよびセントロメア特異的H3バリエントを含むヌクレオソームの立体構造解明につながりました(2010 *PNAS*と2011 *Nature* の共著論文)。さらに、彼がプロテオーム解析により同定したヒストンシャペロンのバリエント特異的なヌクレオソーム形成能の解明(Osakabe et al 2008 *NAR*; Osakabe et al 2010 *Journal of Biological Chemistry*)や新規ヒストンシャペロンの核小体における役割の解明(Osakabe et al 2013 *Journal of Cell Science*)、オーバーラッピングダイヌヌクレオソームの立体構造解明(2017 *Science* 越阪部博士がcofirst author)など、多くの研究成果につながりました。

その後、ヒストンバリエント制御の研究を遺伝学とゲノミクスに広げるため、モデル植物シロイヌナズナを用いる研究分野にシフトしました。シロイヌナズナのヒストンバリエントH2A.Wは抑制クロマチン領域に蓄積していますが、その働きは大部分未知でした。Fred Berger研究室に博士研究員として滞在中に越阪部博士は、H2A.WとH2A.Zに特異的なヌクレオソームの性質の違いを明らかにしました(Osakabe et al 2018 *NAR*)。さらに、H2A.Wがクロマチンリモデリング因子DDM1(decrease in DNA methylation)と特異的に結合することと、抑制クロマチンへのH2A.W蓄積にはDDM1が必要なことを遺伝学的に示しました(Osakabe et al 2021 *Nature Cell Biology*)。哺乳類でもシロイヌナズナでもDDM1/HELLS/LSHはトランスポゾンにおけるDNAのメチル化と抑制に必要なことがわかっています。上記の研究をさらに発展させるため越阪部博士は、さきがけ専任の研究員として私の研究室に滞在し、彼の研究は現在、トランスポゾンの環境応答や抑制クロマチン脱メチル化酵素の研究にまで広がっています。並行して行なっていたDDM1とH2A.Wの構造と分子機能に関する研究は、最近アクセプトされました(Osakabe et al 2024 *Nature Communications* [in press])。これに加えて、上記トランスポゾン制御に関する研究でも、とても興味深い未発表結果を得ており、数ヶ月内に、さらに二つのインパクトの高い論文を発表できると予想しています。

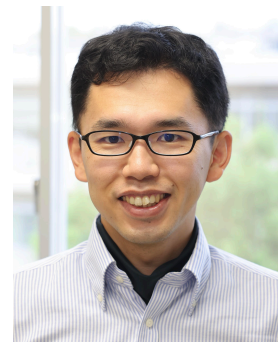
これらの業績からも明らかのように、彼は極めて勤勉で複数の研究を並行して行います。そのせいもあって、インパクトの高い論文も発表がいくぶん遅れがちになります。一方で、近い将来に独立し、自ら研究室を運営する際には、それぞれのメンバーが充実した課題を並行して行える、とても生産的な研究室になると予想します。彼が今後も植物エピジェネティクス分野に大きな貢献を行うことを信じ、遺伝学会奨励賞に強く推薦したいと思います。



2024年度日本遺伝学会奨励賞候補者推薦書

推薦者:仁木 宏典(国立遺伝学研究所 副所長 微生物機能研究室 教授
フェノタイプ研究センター長)

受賞候補者:茶谷 悠平(岡山大学学術研究院 環境生命自然科学学域(理) 准教授)



・ 学歴

2007年3月 岡山大学理学部生物学科 卒業
2009年3月 岡山大学自然科学研究科 博士前期課程生物科学専攻 修了
2012年3月 岡山大学自然科学研究科 博士後期課程バイオサイエンス専攻 修了

・ 職歴

2012年4月 日本学術振興会特別研究員 (PD)
2015年4月 東京工業大学 生命理工学研究科 科研費研究員
2016年4月 東京工業大学 科学技術創成研究院 科研費研究員
2018年4月 東京工業大学 科学技術創成研究院 細胞制御工学研究センター 特任助教
2023年4月 岡山大学学術研究院 環境生命自然科学学域(理) 准教授

・ 遺伝学会における活動歴

候補者である茶谷悠平博士は2007年6月29日に本学会に入会したのち、「リボソームによるタンパク質合成」に関する研究成果について、年会で継続的に発表を行い、6度のBest paper賞を受賞している(第81回、85回、91回、93回、95回大会)。また2011年度当会機関誌「Genes & Genetic Systems」に候補者が投稿した論文(業績-17)は、2012年度日本遺伝学会 GGS prizeを受賞している。また遺伝学若手の会 第二回研究交流会(2022年11月開催)での講演を、また第21回遺伝学談話会(2023年11月)では世話人として開催するなど日本遺伝学会の活動に貢献して来ている。

・ 研究題目

(和文)アミノ酸配列に秘匿された新たな遺伝情報の解読と制御
(英文)Unravelling and manipulating the novel genetic codes hidden within amino acid sequences.

・ 推薦理由

茶谷 悠平博士は、今日の遺伝学に新たなパラダイム・シフトをもたらす「遺伝情報物質として働くタンパク質配列の同定とその自在制御」という新たな研究概念をもとに研究を行なっている。2023年4月よりPIとして独立してこの分野を牽引する新進気鋭の研究者として今後の活躍が強く期待されている。

タンパク質翻訳の制御機構については確立されたものと考えられていた時期が一時あった。しかし、京都大学名誉教授 伊藤維昭博士らの合成途上の新生ポリペプチド鎖(新生鎖)による翻訳伸長の停滞(アレスト)が、新たな新生鎖の合成を増強させるという発見を契機に、リボソームによるタンパク質合成の翻訳は単なるアミノ酸連結反応ではなく、その合成産物ごとに巧妙に翻訳効率を調整する新たな遺伝子発現制御のレイヤーであるという新たなパラダイムが生まれた。そして、現在その全体像について精力的な研究が行われている。茶谷博士は伊藤維昭博士の起こした研究の潮流に身を置き、この新生鎖による翻訳制御について、新たな概念を次々と発見してきた。まず、新生鎖による翻訳制御が一部の遺伝子だけにある限定的な機構と考えられていた時期に、1000以上の大腸菌遺伝子の大規模個別解析を行い、実にその8割近くの遺伝子発現で新生鎖依存の翻訳制御が働いていることを見出し、それまでの既存概念を一変させた(第85回大会Best Paper賞, 業績-12)。続けて茶谷博士は、新生鎖による新たな翻訳制御として、リボソーム複合体の「破綻」を発見した。これは新生鎖の上の負電荷アミノ酸のクラスターの翻訳が、そのリボソーム複合体構造を不安定化させ、最終的にその機能を破綻させるというものである。その結果、翻訳途上でタンパク質合成は強制的に終結する(業績-11)。またリボソーム複合体の破綻はタンパク質合成の途上で終結だけでなく、フレームシフト、mRNA読み飛ばしなどさまざまな非典型的な翻訳をも誘発している事実を見出した(第91回大会Best Paper賞)。さらに研究を続け、リボソーム破綻は生物種を問わず発生し(業績-5, 8)、温度など環境ストレスに影響されることを報告している(業績-3)。これら一連の研究成果より、生物のゲノムに多数出現する負電荷アミノ酸のクラスター化は、遺伝暗号がアミノ酸配列をコードするだけでなく同時に翻訳制御の情報をコードする新たな拡張型遺伝暗号として振る舞う可能性が示唆された。これは今日の「遺伝子」概念を超えるものであり、遺伝子産物としてのアミノ酸配列自体が担う遺伝情報という新たな遺伝学の世界観の到来を予感させる。

加えて、「新生鎖」に作用する新たな遺伝子の同定にも成功している。生物に広く保存された翻訳伸長因子ABCFタンパク質は、従来は抗生物質にトラップされたりリボソームの解放因子と考えられていたが、大腸菌が保持する4種のABCFタンパク質は新生鎖によって引き起こされるさまざまな翻訳異常を解消/抑制することを明らかにしている(第95回大会Best Paper賞, 業績-2)。

このように茶谷博士は、アミノ酸配列に内包される新たな遺伝情報の解読、制御の両側面において革新的な発見を成し遂げてきた実績があり、翻訳制御を中心とした遺伝学研究において今後より一層の発展が見込まれる。以上より、日本遺伝学会奨励賞候補者として推薦する次第である。