

**京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書**

平成22年10月4日

財団法人京都大学教育研究振興財団
会 長 辻 井 昭 雄 様

所属部局・研究科 京都大学大学院医学研究科

職 名・学 年 医科学専攻博士課程3年

氏 名 梶 谷 卓 也

事業区分	平成22年度・国際研究集会派遣助成	
研究集会名	日瑞JSPSコロキウム「エピジェネティクス」	
発表題目	Phosphorylation of RNAPII regulates heterochromatin	
開催場所	カロリンスカ医科大学ノーベルフォーラム(ストックホルム・スウェーデン)	
渡航期間	平成22年9月5日 ~ 平成22年9月12日	
成果の概要	タイトルは「成果の概要/報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 無 有()	
会計報告	交付を受けた助成金額	200,000 円
	使用した助成金額	200,000 円
	返納すべき助成金額	0 円
	助成金の使途内訳 (使用旅費の内容)	<p style="text-align: center;">航空運賃 266,040円 に使用。</p> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>9月05日 JL3040便 新千歳発08:10 成田着09:50 9月05日 AY074便 成田発11:00 ヘルシンキ着15:20 9月05日 AY645便 ヘルシンキ発16:50 スtockホルム着16:50 9月09日 SK1589便 スtockホルム発16:20 ブリュッセル着18:35 9月11日 AY812便 ブリュッセル発11:40 ヘルシンキ着15:15 9月11日 AY077便 ヘルシンキ発17:20 関空着08:55(12日着)</p>

私は、2010年9月5日-9月12日の日程で、スウェーデンのカロリンスカ研究所とベルギー、ナミュール大学を訪問しました。前半は日瑞JSPSコロキウム「エピジェネティックス」に参加し、ポスター発表をしました。その後は、共同研究者であるベルギー、ナミュール大学のDamien Hermand博士の研究室を訪問し、セミナーとディスカッションを行いました。その成果をここに記します。なお、コロキウムの性格上、発表データは外部非公開の制約がありますので、他の研究者の具体的研究データについての言及は控えさせていただきます。

1. 口頭発表より

口頭発表を聞いて、オリジナリティや基礎的研究レベルでは日本はスカンジナビア諸国を上回っていると感じました。しかし、スカンジナビア諸国では、次世代シーケンサーを用いたハイスループットな研究がかなり進んでおり、この点で、日本は大きく立ち遅れている印象を持ちました。似た現象を研究していても、個々の遺伝子座の情報に加えて、ハイスループットな解析で全ゲノム領域の動態に関するデータを付加すると、一気に論文のインパクトが大きくなるように思いました。また、新技術開発の話題が印象に残りました。ここ10年のエピジェネティクス研究はChIP assayが有効な解析手法として広く使われてきました。今回はChIPを応用した技術として、高感度、低バックグラウンドかつ、新たな相互作用を検出可能な解析法を使い、次世代シーケンサーと組み合わせ、大量の情報を得られる技術が紹介されていました。今後の研究のプレイクスルは、これらの新技術を利用した研究から生まれるのではという予感を感じました。

私はこのコロキウムで高等真核生物におけるエピジェネティクス研究への知見を深めたいと思っていました。その点では、ゲノムインプリントや初期発生、ガンはもとより、精神疾患、さらにはアルコール依存症にまで、エピジェネティクス研究の裾野が広がっていることが大変印象に残りました。特に印象的だったのは、ガンについての研究でした。これまでは、個々のエピジェネティクスの異常がガンを引き起こすという報告はいくつもありましたが、今回は、予後の悪い腫瘍の治療効果を高めることが期待できるという内容の発表を聞くことができました。単にエピジェネティックな異常をガンの原因として論じるだけでなく、研究が臨床に還元され得る段階に進みつつあることを知り、自分たちの研究の重要性を再認識しました。また、自分が高等真核生物に参入するとしたならば、新奇性のある「系」を見つける必要があると感じました。エピジェネティクス研究は、細胞の状態変化を制御する仕組みへのアプローチであり、初期発生や分化の研究は盛んに行われています。一方、未だ研究が進んでいない分野の現象を「系」として用いれば、新たなエピジェネティックな機構を発見できるはずです。今後は、日々の実験と並行して、高等真核生物における新たな「系」を探すための下調べを始めていこうと思いました。

2 . ポスター発表より

私は、9月6日のポスターセッションで、「Phosphorylation of RNAPII regulate heterochromatin」というタイトルで発表しました。オープンな雰囲気かつ比較的専門的な内容のためか、ポスターセッションの時間以外にも、口頭発表の合間のコーヒープレイクの時間は、自然とポスター前に参加者が集まり、常時ポスター発表となっていた点が印象的でした。

私が、この学会に参加した最大の目的は、Karl Ekwall 博士と議論することでした。Ekwall 博士は私達と近い分野で研究し、RNAPII の変異株が、ヘテロクロマチン形成異常を示すことを報告しています。Ekwall 博士からは、私の示した結論におおむね同意していただきました。そのうえで、私の示したアミノ酸残基をリン酸化する酵素について質問を受けました。分裂酵母では、まだ同定されていないこと、ヒト培養細胞と出芽酵母では昨年報告があったことを伝えました。また、私のデータでは、培養細胞と出芽酵母で同定されたリン酸化酵素の分裂酵母ホモログ以外にもリン酸化酵素が存在する可能性を示唆していることを伝えました。さらに、Ekwall 博士からは、最近 Moazed らが報告した siRNA 合成にかかわる新奇の知見について、私の実験条件下ではどのような結果になるのか試してみるように、再三提案をしていただきました。

その他の研究者とのディスカッションでは、私の観察している現象を説明するために、分子レベルでの解析をさらに追加する必要を感じました。特に重要と感じたコメントは、*in vitro* transcription の実験を行い、RNAPII の伸長速度の変化について観察を勧めるものでした。私にはその視点が欠如していたので、非常に参考になりました。

3 . Damien Hermand 博士とのディスカッション

まず、20分程度で私の研究を紹介しました。その後、ディスカッションに移りました。私が使用している RNAPII-CTD リン酸化アミノ酸残基置換株は、当初 Hermand 博士の研究室で作成された株を改変したものです。Hermand 博士はリン酸化酵素の専門家ですので、リン酸化の視点から、多くのアドバイスを頂きました。また、*in vitro* リン酸化アッセイ、リン酸化修飾特異的結合因子のスクリーニング、アミノ酸残基置換株作成について、技術的助言を下されました。特に、アミノ酸置換株作成についての指導が有意義でした。CTD は 7 アミノ酸 × 26 回の反復配列からなる長大な領域のため、通常の点突然変異導入法でアミノ酸置換株を作成することはできませんが、リン酸化修飾の重要性を論じるためには、リン酸化変異体を作成する技術の習得は必須であり、帰国後すぐにも、作成に取り掛かりたいと思います。

一方、私たちからは、市販されている抗体よりも高品質のモノクローナル抗体の情報を提供しました。その他に、私が使用しているハイスループット解析のデータ処理ソフトが Hermand 博士の研究にも利用できることがわかり、ソフトの紹介と簡単な使用方法の実演を行ったところ、大変好評でした。

また、打ち解けた雰囲気の中で、現在の問題点や、将来的課題、共同研究における役

割分担について議論することができ、有意義なディスカッションとなりました。最後に、Hermand 博士からは、私の研究遂行にあたって、全面的協力を申し出ていただくことができました。当初は 2 時間程度を予定していたディスカッションが、結局 4 時間半もつづいたことは、議論が盛り上がったことを端的に示しています。