



文部科学省 科学研究費助成事業 学術変革領域研究(B) 令和3年~5年

核酸構造による生物種を超えた 多元応答ゲノムの機構の解明

Newsletter 01

MEXT Grant-in-Aid for Scientific Research on Transformative Research Areas (B)
Elucidation of the mechanism for dimensional response genome
across species regulated by nucleic acid structures

代表挨拶

Greeting

これまでゲノムを構成する核酸は遺伝情報を保持する役割を持つ分子であり、タンパク質は遺伝子の発現を調節・制御する分子であると捉えられてきました。しかし、この既成概念を覆し得る事象として、ヒト細胞内で非二重らせん構造（三重らせん構造、四重らせん構造、十字型構造など）が、遺伝子発現を制御しているという報告が、近年、相次いでいます。例えば、がん遺伝子中に、四重らせん構造が形成されるとがん遺伝子の遺伝子発現が抑制されます。現在は、がんの活性化機構に及ぼす核酸構造の役割が注目されるとともに、核酸の構造を標的とした新規の薬剤の開発が世界的に進められています。

核酸の構造は、周辺の影響を大きく受けてダイナミックに変化することが知られています。我々は、すべての生物において、核酸が周囲の環境を感知し、多元的に自身の構造を変化させ、主体的に遺伝子の発現を制御しているのではないかと考えています。これまでのゲノム研究では、研究対象となる生物種ごとに核酸の構造や機能が解析されていましたが、物理化学的視点に基づけば、核酸の構造形成メカニズムは生物種に依存しないと考えられます。しかしながら、生物種の枠組みを超えて非二重らせん構造による遺伝子発現機構の類似点や相違点を解析した研究はこれまでに報告されていませんでした。そこで本研究領域では、下記の2点を目指し、研究を遂行します。

1) 「多元応答ゲノム」の解明

生物種の枠組みにとらわれず、環境にตอบสนองして多元的に変動する核酸構造が発現調節を行う分子機構（多元応答）を、物理化学的観点から解明していきます。そのため、生命を扱う学問分野を横断する形で、「多元応答ゲノム」という核酸構造に基づいた新たなゲノム機能の存在とその意義を提唱することを目指します。

2) 多元応答を予測し、活用できるゲノムバンク (DiR-GB) の構築

核酸構造に焦点を当て、生物種に依存しない統一的な発現制御機構を解明し、これらの情報を集約した多元応答ゲノムバンク (Dimension Responsive Genome Bank (DiR-GB)) を構築します。

本領域研究では、細胞機能工学およびバイオインフォマティクスを専門とし、ゲノム情報を解析するA01班、核酸機能化学・ナノ材料科学を専門とし、細胞内空間の役割を解析するA02班、分子生物学や植物科学を専門とし、細胞・個体内における核酸の構造を解析するA03班の研究グループが集結し、多元応答ゲノムを解明し、DiR-GBの構築を目指します。DiR-GBを活用することで、標的とした生物（ヒトのみならず、ウイルスや植物まで）の多元応答を予測し、化学的なアプローチで生命現象を制御する技術を開発できると期待されます。本領域研究で開発されるDiR-GBは、研究の進捗に応じてHPで公開していきます。領域研究終了後には、医工学、農学、材料科学など、幅広い分野の研究の発展にDiR-GBを活用できるよう、まず本領域研究では、ゲノム情報と核酸構造を解析することに注力し、「多元応答」機構を解明することを目指します。

本領域研究を円滑に遂行、運営できるようアドバイザーの先生方にご就任いただきました。また、領域の更なる発展のため国内外の研究者との連携を図り、研究を推進して参ります。本領域研究に、どうぞご支援賜りますようお願い申し上げます。



領域代表 建石寿枝

甲南大学
先端生命工学研究所
(FIBER)

CONTENTS

- | | |
|------------------|-------------------------|
| 02 代表挨拶 | 06 A03班紹介 |
| 03 領域概要、アドバイザー紹介 | 07 活動報告(キックオフシンポジウム) |
| 04 A01班紹介 | 08 活動報告(研究交流) |
| 05 A02班紹介 | 09 ニュース、研究成果、今後の予定、編集後記 |

領域概要

Project Outline

本領域研究では、「多元応答ゲノム」の分子機構およびその生理学的意義を明らかにすることを目指します。そのために、他分野の研究アプローチを融合させ、下記の研究を段階的に推進します(図1)。

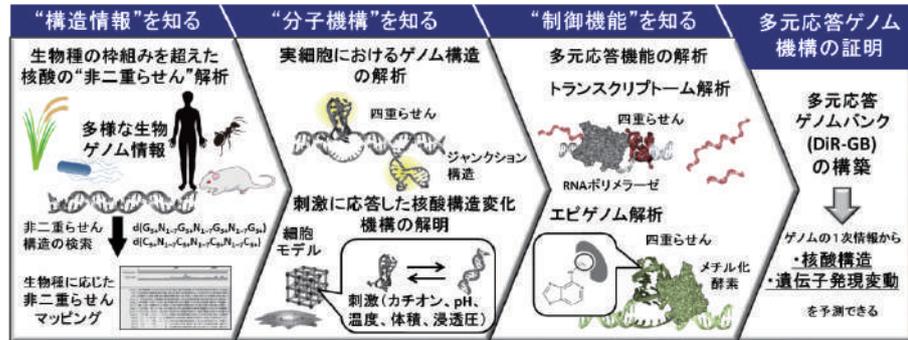


図1. 「多元応答ゲノム」機構の解明を目指した研究計画

- [1] 分析化学・情報科学的なアプローチにより、全ゲノム配列が解読されている様々な生物から核酸の非二重らせん構造を形成可能な情報を解析し、多元応答を示す核酸の“構造情報”を知る。
- [2] 物理化学・生化学・無機材料科学的なアプローチにより、実細胞内における非二重らせん構造の直接的観測、細胞モデル系における環境変化にตอบสนองした核酸構造変化の物理化学的パラメータを基に、核酸構造に依存した多元応答の“分子機構”を知る。
- [3] 分子生物学・植物科学的アプローチにより、非二重らせん構造に応じた遺伝子の発現変動を解析し、細胞や個体の表現型の変化との相関を示すことで、多元応答による生命現象の“制御機能”を知る。

さらに、[1]～[3]によって得られるデータを集約し、世界初となる、様々な生物種において多元応答を示す核酸構造を集約したデータバンク(多元応答ゲノムバンク: Dimension Responsive Genome Bank (DiR-GB))の創製を目指します。

(詳細な研究計画は研究内容の紹介ページ(p.4~6)をご参照ください。)



後藤祐児 先生

大阪大学
国際医工情報センター
教授



馬場嘉信 先生

名古屋大学大学院
工学研究科
教授



田中成典 先生

神戸大学大学院
システム情報学研究科
教授



杉本直己 先生

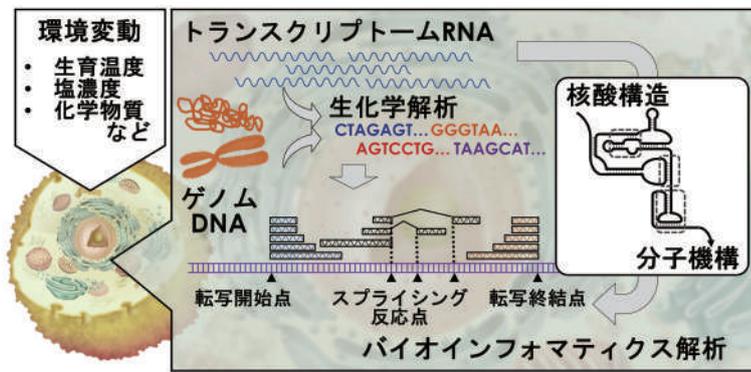
甲南大学
先端生命工学研究所
(FIBER)
所長/教授

Advisers

領域アドバイザー

研究内容

核酸の塩基配列解析(シーケンシング)技術の飛躍的な進歩にともない、様々な生物種のゲノムDNAやトランスクリプトームRNAが公開されています。また、配列情報の処理能力も大幅に向上し、遺伝情報の多様化と複雑化の過程を追跡できるようになってきています。多くの研究では核酸(DNAやRNA)の配列情報(一次情報)に基づいた解析が行われていますが、DNAやRNAは、様々な高次構造を形成して遺伝子の発現に多大な影響を及ぼすことが明らかになりつつあります。本学術変革領域では、核酸の構造情報に焦点をあて、ゲノムが担う高次機能としての「多元応答ゲノム」の分子機構を明らかにしていくことを目的としています。A01班では、核酸構造に依存した遺伝子の発現調節をゲノムワイド、トランスクリプトームワイドに解析し、生命システムに維持されている「多元応答」の存在と、それに関与する核酸構造を示すことを目指します。特に、バイオインフォマティクスを活用し、生物種の分類枠組みを超えて存在する多元応答機構の共通点、相違点を議論することで、生命システムの進化と「多元応答深化」の過程を明らかにしたいと考えています。

研究
代表者

遠藤玉樹 准教授 甲南大学先端生命工学研究所
 専門分野: 細胞機能工学・生体分子機能工学

本領域における役割

多元応答に関与する核酸構造の実験的網羅解析

私は、ヒトの遺伝子を中心に、RNAが形成する高次構造と安定性が、遺伝子の発現過程に与える影響を解析してきました。この学術変革領域では、ヒトに限らず、生命システム全般にわたるRNA構造の生物学的意義を提唱したいと考えています。

研究
分担者

凌一葦 助教 新潟大学医学部メディカルAIセンター
 専門分野: バイオインフォマティクス

本領域における役割

多元応答に関与する核酸構造の情報科学解析

計算機を駆使し、ゲノム解析やトランスクリプトーム解析などのバイオインフォマティクス手法で、網羅解析の視点から、生物種及び環境変動による「多元応答」メカニズムの同異点と相互作用の解明をサポートします。

研究
協力者

奥田修二郎 教授 新潟大学医学部メディカルAIセンター
 専門分野: バイオインフォマティクス

本領域における役割

多元応答に関与する核酸構造の情報科学解析

研究内容

本学術変革領域研究では、多様な生物種における核酸の非二重らせん構造を網羅的に解析し、非二重らせん構造に制御されるゲノムの多元的な発現機構を解明することを目的としています。そのため、A02班では、試験管内で核酸の構造や機能を正確に予測することを目指して、実細胞や金属有機構造体を用いて、細胞内環境評価系を構築します。さらに、これらの評価系において核酸構造を解析し、多様な生物種の遺伝子の塩基配列と細胞内における核酸の“構造”情報を集約したデータバンクを構築します。このデータバンクにA01班およびA03班によって得られたトランスクリプトーム解析やエピゲノム解析の結果を組み込み、ゲノムの塩基配列から、ゲノムの高次情報として遺伝子発現を制御し得る配列を予測できる世界初となるデータバンク(多元応答ゲノムバンク Dimension responsive-genome bank (DiR-GB))の創製を目指します。

1) 多元応答の機構解析を目指した擬似細胞空間の構築

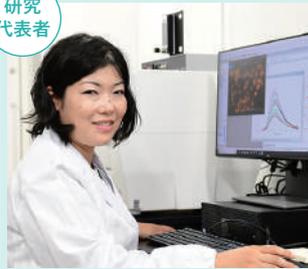
・細胞内の分子を用いた細胞模倣系の構築 ・金属有機構造体(MOF)を作った細胞模倣系



2) 擬似細胞空間の活用



研究
代表者



建石寿枝 准教授 甲南大学先端生命工学研究所 (FIBER)
専門分野: 核酸機能化学

本領域における役割

生細胞を用いた環境評価系の構築と多元応答の解析および多元応答ゲノムバンクの開発

細胞内の核酸の構造や機能を予測するためには、試験管内で細胞内の環境を厳密に再現した評価系を構築することが重要です。本領域研究では、ヒト、植物、バクテリアなど様々な生物の細胞内環境模倣系を構築します。構築された模倣系を用いて、細胞内の多元応答機構を解明し、得られた結果をデータベース化することを目指します。

研究
分担者



鶴岡孝章 准教授 甲南大学フロンティアサイエンス学部生命化学科 (FIRST)
専門分野: ナノ材料化学

本領域における役割

MOF微細空間内における核酸分子の安定性評価

核酸分子の細胞内環境における安定性評価の空間を模倣する材料として金属有機構造体 (MOF) を用い、規則的な微細空間内での核酸分子の安定性にどのような変化が発現するのかを明らかにしたいと考えています。この分子の運動に制約のある空間における核酸分子の構造安定性における情報を基に、様々な外的環境に応答する機構を解明していく予定です。

研究
協力者



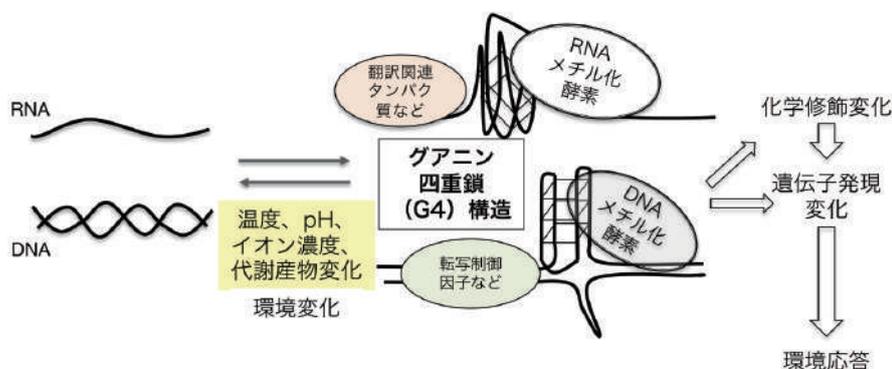
松本 咲 特任助教
甲南大学先端生命工学研究所
専門分野: 核酸化学、有機化学

本領域における役割

核酸非二重らせん構造の定量的解析

研究内容

ゲノムDNAやRNAには、高次構造や化学修飾といった、塩基配列情報を超えた多元的な情報が含まれています。これらは、温度やイオン濃度、水和状態などを含む細胞内のさまざまな環境に応じて変化し、環境変化に応答した生命活動の維持にとって大きな鍵をにぎっていると考えられます。A03班では、核酸構造や核酸修飾といった高次の核酸情報が生命の維持にどのように反映されるのか、その生理機能を解析し、DNAやRNAの一次配列を超えた多元応答機構を明らかにすることを目指しています。特に、動物細胞におけるRNAの修飾とRNA非二重らせん構造との関係性および遺伝子発現への影響、植物のG四重らせん構造やエピジェネティック状態が発達段階や環境シグナルに応答してどのように変化していくのか、その生理機能への影響に関して研究を進めていく予定です。バイオインフォマティクスや生物物理学的解析を得意とする領域メンバーとの共同研究を通して研究の幅を広げ、核酸高次構造の細胞および植物個体における多元的な生理機能を分子レベルで理解していきたいです。



研究代表者



今西未来 准教授 京都大学化学研究所
専門分野：分子生物学、タンパク質化学

本領域における役割

細胞における核酸構造の機能解析

周辺環境に依存した多様な核酸高次構造とメチル化酵素との関係および遺伝子発現への影響に着目し、塩基配列情報を超えた核酸の機能発現様式を明らかにしたいと考えています。

研究分担者



安喜史織 助教 奈良先端科学技術大学院大学
先端科学技術研究科 バイオサイエンス領域
専門分野：植物分子生物学

本領域における役割

植物におけるG四重らせん構造の役割およびストレス応答性の解析

ホルマウント免疫染色などの観察技術を用いて、植物のG四重らせん構造が発達段階や環境シグナルに応答してどのように変化していくのか明らかにしたいと考えています。また、in silico解析により見出されたG四重らせん構造を取りうる遺伝子に関して、環境ストレス下での発現応答や植物の生育への影響などについて解析する予定です。

第1回領域会議

2021年9月15日に初めての領域会議をオンラインにて行い、本領域研究の研究計画について、打合せを行いました。



多元応答ゲノムキックオフシンポジウム

2021年12月3日に「多元応答ゲノムキックオフシンポジウム」をオンラインにて一般公開で開催しました。シンポジウムは、甲南大学FIBER、日本核酸化学会(JSNAC)、新学術領域研究「分子夾雑の生命化学(領域代表 京都大学浜地 格先生)」に共催いただき、甲南大FIBERのオンライン配信による「FIBER Webinar Universe」における「FIBER核酸化学ユニバース」の一環として開催しました。シンポジウムでは、まず、領域代表の建石から領域趣旨および各班の研究内容の紹介などについて説明しました。さらに、各計画班の研究計画や領域内連携について、それぞれの班の代表(A01班 遠藤(甲南大)、A02班 建石(甲南大)、A03班 今西(京都大))から説明を行いました。さらに、本領域に関連する研究分野で世界を牽引する海外の研究者2名をお招きし、領域への応援メッセージとともに最近の研究成果を紹介していただく特別講演を行いました。Purdue University(米国)のDanzhou Yang教授からは、“DNA G-quadruplex and Cancer”の演題で、がん遺伝子中のDNA四重らせん構造の生体内での役割に関する研究成果を、Nanyang Technological University(シンガポール)のAnh Tuan Phan教授からは、様々な配列モチーフを持つ四重らせん構造に関する最新の研究成果をご講演いただきました。シンポジウムには、国内外の学生、博士研究員、大学教員、アドバイザーの先生方(後藤祐児先生(大阪大学)、馬場嘉信先生(名古屋大学)、田中成典先生(神戸大学)、杉本直己先生(甲南大学))、学術調査員の先生方(小阪田泰子先生(大阪大学)、杉本敏樹先生(自然科学研究機構))にも参加いただき(参加者合計4ヶ国、43名)、活発な議論を行いました。最後には、本領域の学術調査官を代表して小阪田先生よりご説明を賜り、領域アドバイザーを代表して後藤先生と馬場先生より総評および今後の研究への激励、アドバイスをいただき、大変有意義な時間となりました。本領域では、今後とも国内外に向けて研究成果を発信して参ります。

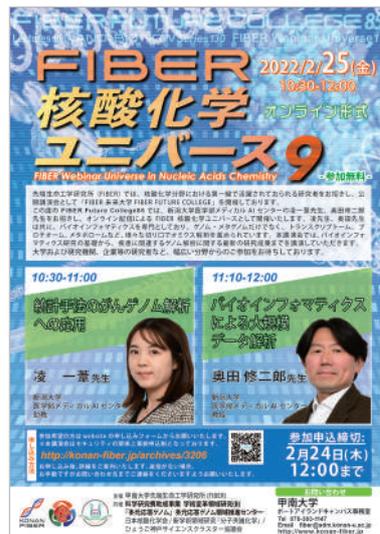


時間	プログラム
9:00 - 9:30	領域代表挨拶・挨拶 / [A02班] 研究内容説明 領域代表 建石 勇樹 (FIBER) 学術調査員 遠藤 嘉信 (FIBER) Elicitation of the mechanism for dimensional response genome using innovative environmental evaluation systems
9:30 - 9:50	[A01班] 研究内容説明 学術調査員 遠藤 嘉信 (FIBER) Dynamics of nucleic acids that affect gene expression depending on time scale of biological systems
9:50 - 10:10	[A03班] 研究内容説明 学術調査員 小阪田 泰子 (大阪大学) 学術調査員 杉本 敏樹 (自然科学研究機構) Targeted RNA methylation by artificial and natural proteins
10:10 - 10:20	休憩
10:20 - 11:00	特別招待講演 Distinguished Professor - Purdue University, Medical Chemistry and Molecular Pharmacology, Analytical and Biochemistry Dr. Danzhou Yang DNA G-quadruplex and Cancer
11:00 - 11:40	特別招待講演 Professor - School of Physical & Mathematical Sciences Nanyang Technological University Dr. Anh Tuan PHAN G-quadruplex structure and interaction
11:40 - 12:00	閉会のご挨拶



A01班 凌一葦 先生、奥田修二郎 先生による研究紹介 (公開シンポジウム)

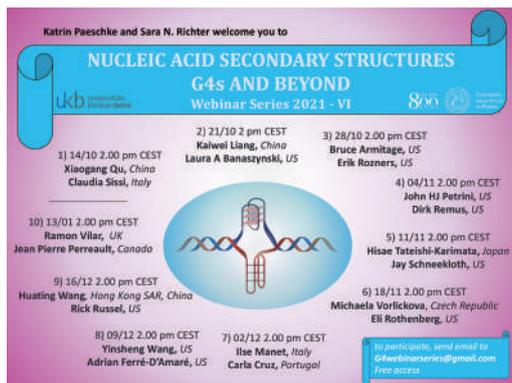
2022年2月25日に、「FIBER核酸化学ユニバース」の一環として、A01班 分担研究者の凌一葦先生と研究協力者の奥田修二郎先生 (共に新潟大学医学部メディカルAIセンター) に、研究紹介をしていただきました (一般公開でオンライン開催)。お二人の先生は共に、バイオインフォマティクスを専門としており、ゲノム・メタゲノムだけでなく、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームなど様々な切り口でオミクス解析を進められております。本講演会では、バイオインフォマティクス研究の基礎から疾患に関連するゲノム解析に関する最新の研究成果までをご講演していただきました。また、領域アドバイザーの杉本直己先生 (甲南大学) にもご参加いただき、ゲノム情報の活用について議論しました。



招待講演、学会発表等

2021/11/11

「G4 webinar series Round VI program」で招待講演を行いました (A02班 建石)。このウェビナーは毎週木曜日に開催され、主にG四重らせん構造に関して議論するワールドワイドな会です。



2021/12/10/

新学術領域研究「植物多能性幹細胞」の第7回幹細胞研究会 (オンライン開催) に招待され講演を行いました (A03班 安喜)。

2021/12/15

第23回 ケムステバーチャルシンポジウム『進化を続ける核酸化学』で講演を行いました (A02班 建石)。

また、ケムステ「日本人化学者インタビュー」コーナーで紹介されました。

第50回「非二重らせん核酸は生物種を超えて生命を制御できるか」建石寿枝准教授

<https://www.chem-station.com/interviews/2021/12/tateishi.html>

2021/12/17

International Conference on Chemical and Environmental Sciences 2021 (ICCAES 2021) (17-19 December, 2021 in Kolkata) で招待講演 (オンライン) を行いました (A02班 建石)。

2021/12/21

Pacificchem2021 (16-21 December, 2021 オンライン開催) で招待講演を行いました (A02班 建石、A03班 今西)。

Regulation of transcription by DNA structures responsive chemical stimulus in cells, Hisae Tateishi-Karimata

Targeted RNA methylation and demethylation using artificial RNA binding proteins, Miki Imanishi

ニュース

■ 領域ホームページを開設しました。

https://www.konan-u.ac.jp/hp/dir-gb_fiber/

最新の成果や活動状況を領域ホームページで随時お伝えしていきます。

■ 領域のロゴできました。

生物種を超えて存在し、生命活動の鍵をにぎる核酸構造の中でも、特に、DNAの四重らせんをイメージしたロゴをデザインしました。

多元応答ゲノムのコンセプトが、【新春特集】化学者が思い描く未来の社会⑥「非二重らせん核酸により生命の機能を制御する一生物種を超えた統一ルール」として、化学 2022年1月号(化学同人)で紹介されました(A02班 建石)。



原著論文

1. Chemical modulation of DNA replication along G-quadruplex based on topology-dependent ligand binding
S. Takahashi, A. Kotar, H. Tateishi-Karimata, S. Bhowmik, Z. F. Wang, T. C. Chang, S. Sato, S. Takenaka, J. Plavec, and N. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **143**, 16458-16469 (2021)
2. Effect of DNA modifications on the transition between canonical and non-canonical DNA structures in CpG islands during senescence
S. Matsumoto, H. Tateishi-Karimata, T. Ohyama, and N. Sugimoto, *RSC Adv.*, **11**, 37205-37217 (2021)
3. Intramolecular G-quadruplex-hairpin loop structure competition of a GC-rich exon region in the Tmprss2 gene
W. Sugimoto, N. Kinoshita, M. Nakata, T. Ohyama, H. Tateishi-Karimata, T. Nishikata, and N. Sugimoto, D. Miyoshi and K. Kawauchi, *Chem. Commun.*, **58**, 48-51 (2022)
4. Recognition of G-quadruplex RNA by a crucial RNA methyltransferase component, METTL14
A. Yoshida, T. Oyoshi, A. Suda, S. Futaki, and M. Imanishi, *Nucleic Acids Res.*, **50**, 449-457 (2022)

総説、研究内容紹介記事等

1. 第1章 フロントランナーに聞く(座談会)「令和の時代も進化し続ける核酸化学」
CSJカレントレビュー「進化を続ける核酸化学」(化学同人), **41**, 2-13 (2021)
2. 第14章 遺伝子発現における核酸の新機能
CSJカレントレビュー「進化を続ける核酸化学」(化学同人), **41**, 146-154 (2021)

Publications
研究成果

今後の活動予定

Schedule

- 領域会議
 - 公開講演会
 - 第95回日本生化学会大会(2022年11月名古屋)
共催シンポジウム「非二重らせん核酸の多元機能」
11月10日(木) 16:40-18:40
- など

編集後記

学術変革領域(B)「多元応答ゲノム」のニュースレター第1号をお届けします。本領域が発足してあつという間の半年でした。対面で交流できる日が待ち遠しいというのが本音ではありますが、オンラインを中心とした領域内の交流が進み、新たな共同研究も始まり、研究を進めていく体制が整いました。この領域研究を通じて、四重らせんをはじめとする核酸の非標準構造が、“非標準”どころか、きわめて一般的なものであり、様々な環境で生命活動を支える身近で大切な存在であることを明らかにしていきたいと思っています(今西)。