



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 03

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



本領域研究「多元応答ゲノム」が発足してから、2年半が経過しました。本年度は、本領域研究の最終年度として、領域内の共同研究だけでなく、領域外の研究者や国際共同研究を活発に行うと共に、研究成果を国内外で発表することに注力を行いました。今回のニュースレターでは、領域の研究進捗や活動を、領域のメンバーそれぞれに焦点をあてて、研究内容及び領域研究としての展望を紹介いたします。

本領域研究では、環境に応答して多变的に変動する核酸構造に焦点を当て、生物種の枠組みにとらわれずに「多元応答」と位置づける遺伝子の発現調節を行う分子機構を物理化学的観点から解明することを目指しています。今年度の研究成果として、ヒト細胞内での多元応答機能を解明するため、遺伝子発現を制御しているDNA/RNAのハイブリット構造、N6-メチルアデノシン(m⁶A)をもつRNA配列やG-四重らせん構造に着目し、構造や機能解析を行いました。また、様々な生物種内を対象に「多元応答」をし得る配列を検索するため、特定の核酸構造を実験的に高効率に選別する技術を構築し、情報科学的アプローチにより生物種を超えて特定の核酸配列の網羅的検索を行いました。さらに、これらの配列の細胞内での構造形成メカニズム(多元応答)を理解するため、細胞モデル系の構築にも取り組みました。これらの成果は*J. Am. Chem. Soc.* 誌、*Nucleic Acids Res.* 誌、*Chem. Commun.* 誌に掲載されています(詳細は、2ページ以降を参照)。

本領域研究の研究成果を発信できるよう学術変革領域研究(A)「物質共生」、学術変革領域研究(A)「デジタル有機合成」と合同でThe 7th Gratama Workshop 2023を共催し、日本とオランダの先生方によるハイレベルな講演が行われる中、本領域の研究を紹介することができました。また、日本化学会秋季事業 第13回 CSJ化学フェスタ2023では、学術変革領域研究(B)「多元応答ゲノム」、「アプタマー生物学」、「革新ラマン」の3領域のコラボレーション企画として「細胞内の生命分子の機能を知り、操り、視る技術を開発する」の企画を開催し、3領域の研究成果を基に“生命分子の機能”をキーワードとして、生命化学分野の研究の動向や今後の展開について議論することができました。さらに、領域の成果の国際的な発信や、今後の国際共同研究を目指し、国内、海外における本領域に関連するトップレベルの研究者を招聘した国際シンポジウム“Structure and Function of Nucleic Acids”を開催しました。国際シンポジウムに参加した先生方からの領域研究への応援メッセージは、11ページに掲載しています。

これらの領域研究の運営、推進を効率的に行うため、領域会議に領域アドバイザーの先生方をお招きし、たくさんのアドバイスを頂きました。また、領域外の先生方とも積極的に共同研究を実施しました。多大なるご支援を賜りました先生方に、心より感謝申し上げます。領域研究の期間は僅かとなりましたが、様々な生物種における「多元応答」に関する研究を、領域メンバーや新たなメンバーと共に実施し、領域研究をさらに発展できるよう努めて参ります。今後ともご支援いただければ幸いです。



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 | 研究紹介 A03班(今西) |
| 03 | 研究紹介 A01班(遠藤) | 07 | 研究紹介 A03班(安喜) |
| 04 | 研究紹介 A02班(建石) | 08 | 活動報告 |
| 05 | 研究紹介 A02班(鶴岡) | 14 | 研究成果、海外からのメッセージ |

ゲノム中の核酸構造を俯瞰できるデータベースを創る

A01班

遠藤 玉樹、凌 一葦、奥田 修二郎

A02班

建石 寿枝

本学術変革領域研究(多元応答ゲノム)では、生物種の枠組みを越えて保存されていると予測される、核酸構造による多元的な遺伝子発現の調節機構に焦点を当てています。特に、特定の核酸構造を形成し得る領域をデータベース化し、多元応答ゲノムバンクという形で公開することを目指しています。A01班では、遺伝子発現の調節に関与し得る核酸の四重らせん構造を中心に、特定の核酸構造を形成する領域をゲノムワイドに解析する共同研究を進めています。遠藤(A01班)は、微粒子上に異なる配列の核酸分子を個別に固定し、特定の分子と相互作用する核酸を高効率に選別する技術を構築しました(*Anal. Chem.*, 95, 976-985 (2023) など)。これにより、分子環境に対して多元的に応答して構造を変化させる核酸分子を得ることが可能になっています。A01班での共同研究では、この技術を活用し、四重らせん構造を形成するDNA領域を大腸菌などの微生物ゲノムから取得する技術を確立しました。その成果の一例として、希薄な溶液中では不安定な、2枚のカルテットから形成される四重らせん構造の重要性が浮かび上がってきています。そこで、凌(A01班)、奥田(A01班)らは、情報科学的な解析により、微生物種を中心としたゲノム配列のデータベースから四重らせん構造を形成し得る領域を網羅的に抽出しました。さらに、建石(A02班)らは、ヒト細胞内の環境刺激に応答した四重らせんの形成を実験的に証明し、凌、奥田らの情報データベースと比較しています。現在、様々な生物種を対象に、ゲノム中での四重らせん構造の形成可能領域の数や場所、予測される四重らせん構造の安定性、四重らせん構造がコードされている遺伝子種別などを、個別に、あるいは生物種間で比較しながら解析できる新たなデータベース(G4 Database(図1))の開発を進めています。共同研究を進める中で、ウェットとドライの協働から新たな発見につながる大きな可能性を感じています。実験で得られる根拠を基に、必要な情報を過不足なく提供できるデータベースの構築を目指し、今後も改善を進めていきたいと思ひます。(遠藤)



図1 :生物種の枠組みを越えて四重らせん構造の形成可能領域をゲノムワイドに検索できるデータベース(G4 Database)

ヒトや植物の細胞内における核酸の多元応答機構を探る

A02班

建石 寿枝、鶴岡 孝章

A01班

凌 一葦、奥田 修二郎

A03班

安喜 史織

本領域研究では、核酸の構造に注目し、様々な生物種における特殊な細胞内の環境が、多元的に変化し、遺伝子発現を制御する仕組みを解明することを目的としています。核酸の構造の安定性は、周辺の環境に依存することが知られているため、本研究では、複製の開始、転写の伸長、逆転写などの遺伝子発現の制御に重要なRNA/DNAハイブリッド二重鎖の安定性に及ぼす環境の効果を解析しました。さらに、スロベニア国立NMRセンター所長、教授のJanez Plavec教授に協力いただき、核磁気共鳴(NMR)構造解析をつかって、RNAおよびDNA配列に依存して変化する二重鎖の構造を詳細に決定しました。これらのデータを集積し、我々は、RNA/DNAハイブリッド二重鎖の構造を予測できるエネルギーパラメータを開発しました。本パラメータを用いることで、転写制御をする非二重らせん構造(Rループ)を介した転写制御の効率の予測をRNA/DNAハイブリッド二重鎖の構造安定性と関連付けて説明できることが示されました。さらに、得られたパラメータを用いて、様々な細胞種において、CRISPR-Cas9によるゲノム編集およびASO技術による遺伝子サイレンシングの効率を正確に予測できることがわかりました(*J. Am. Chem. Soc.*, 145, 23503–23518 (2023))。現在は、A01班の凌、奥田らと、ヒトの様々な細胞内における非二重らせん核酸の形成を予測しています。これらの予測を基に、様々な環境刺激に応じた非二重らせん構造の形成が転写機構に及ぼす影響(多元応答)をトータルRNAシーケンシングによって網羅的に解析し、核酸構造の役割を解明することを目指し、研究を遂行しています。

本領域研究のA02班の役割として、様々な生物種の細胞内の環境が核酸の構造に及ぼす影響を細胞モデル系を使って、理解することが挙げられます。細胞モデル系として、鶴岡はMOFを用いた空間制御技術によって、細胞内のナノ空間を模倣しています。また、建石とA03班の安喜らは、ヒトや植物の細胞を用いた疑似細胞環境評価系の構築に取り組みました。本研究では、ヒトの悪性度の異なる細胞株を用いて、疑似細胞環境評価系SHELL (system for highlighting the environment inside of the cell) を構築しました。SHELLとは、細胞内の内部を固定化した状態で細胞膜に小さな穴を開け、細胞内の溶液を抜き取る処理をした細胞です。SHELL内には標的の分子を簡単に導入することができ、イオン、pH、小分子など特定の環境因子と標的の相互作用を細胞内と同じ環境で定量的に評価できます(図1)。SHELLを用いることにより、初期がん細胞と悪性がん細胞内では、がん遺伝子上の四重らせん構造とカリウムイオンの親和性が異なることが示されました。さらに、このような親和性の違いにより、悪性がん細胞内ではイオンバランスの変化によって、四重らせん構造が不安定化しやすいことが示されました(*J. Am. Chem. Soc.*, 146, accepted (2024))。本研究は、がん進行過程における四重らせん構造の多元応答機構を解明した初めての成果です。我々は、このような多元応答機構を、ヒトの様々な細胞種、さらには、植物、bacteriaなどの生物種を超えて比較し、詳細な機構を解明する研究に取り組んでまいります。(建石)

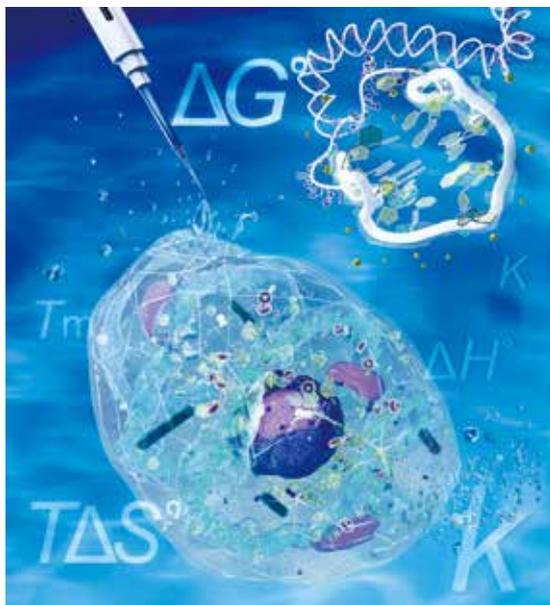


図1: 本領域研究で構築した疑似細胞システム(SHELL)のイメージ。細胞内に標的となる分子を導入し、標的分子の挙動を物理化学的に解析できる。

MOF ナノ結晶をベースとしたゲル表面へのDNA四重らせん構造(G4)の吸着挙動と熱安定性評価

A02班

A03班

鶴岡 孝章、建石 寿枝 安喜 史織

核酸とナノ材料の相互作用に関する研究は、核酸/ナノ材料複合体形成およびその物性制御の観点から盛んに行われています。しかしながら、材料科学の観点に立脚しており、ナノ材料表面という特異な環境下における核酸の構造安定性にフォーカスした研究が不足しています。このような背景のもと、ナノ材料を中心に研究を進めてきた鶴岡(A02班)と核酸の構造安定性を中心に研究を進めてきた建石(A02班)とが連携し、材料表面という特異な環境における核酸安定性を評価することを目的とした研究を行っています。具体的には、大きな比表面積、かつ微小空間を有している金属有機構造体(Metal-Organic Framework: MOF)に着目し、MOFへのG4 DNA吸着、ならびに吸着G4 DNAの安定性について検討しています(図1)。

作製したUiO-66骨格をベースとしたゲル(Metal-Organic Gel: MOG)を用いて、G4 DNAの吸着および構造安定性を評価したところ、MOG表面にG4 DNAが吸着していました。また、興味深いことにゲルネットワークによる細孔空間はG4 DNAが吸着するに十分なサイズであるにもかかわらずMOG内部にはG4 DNAが吸着しないことが分かりました。MOG表面に吸着したG4 DNAは洗浄によって脱離しないことからMOG表面に強固に吸着しており、これまでの知見よりG4のカルテット面とMOGを構成する有機配位子間の π - π スタッキングによる吸着だと考えられます(具体的な相互作用については今後検討予定にしています)。また、予備的実験の段階ではありますが、吸着したG4 DNAの構造安定性をラベル化した蛍光色素のFRETにて評価したところ、フリーのG4 DNAと比べて融解温度が増大していることが分かりました。今後、CDスペクトル測定やITC測定を行うことにより、G4 DNAの構造安定性やMOGへの吸着に関する詳細な検討を進めていきます。さらに、安喜(A03班)と連携し、このような機能的なMOFに植物ホルモンを内包させ、植物の多元応答を人為的に制御する実験にも着手しています。

最後に、本研究は錯体化学を立脚した材料科学を学んでいる当研究室の学生が中核を担っており、分野横断型研究による次世代研究者の育成も行っています(図2)。(鶴岡)

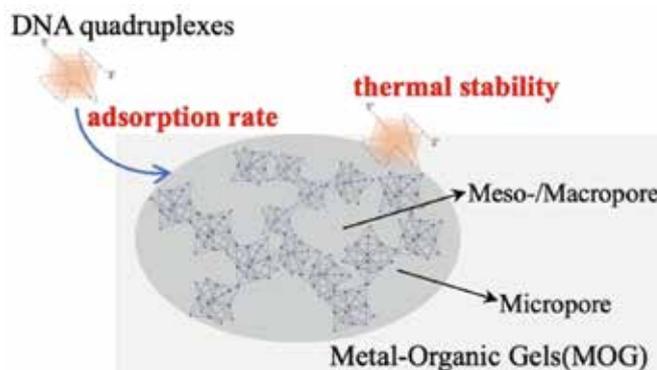


図1: MOG吸着DNAの安定性評価



図2: 国際シンポジウムでポスター発表の様子。

RNA修飾とRNA高次構造との接点を探る

A03班

A01班

今西 未来 遠藤 玉樹、凌 一葦

N^6 -メチルアデノシン(m^6A)は、メッセンジャーRNAに最も多く存在する修飾塩基です。RNAの安定性や局在、スプライシングや翻訳など様々なRNA代謝に関わり、発生や分化、がん化、体内時計の制御やウイルスの生活環など種々の生命現象に影響を与えることが明らかになってきました。これまでに今西(A03班)らは、アデノシンのメチル化を担うメチル基転移酵素METTL3/METTL14がG-quadruplexを形成する安定なモデルRNA配列に結合することを明らかにしました(*Nucleic Acids Res.*, 50, 449-457 (2022))。さらにこの酵素がトランスクリプトーム中でどのような配列に結合するのかを知るため、領域内の共同研究を実施してきました。遠藤(A01班)により開発された、細胞由来のRNA配列を提示する微粒子ライブラリーを用いたスクリーニング系(*Chem. Commun.*, 59, 872-875 (2023))を利用し、メチル化酵素の結合RNAを探索しました(図1)。得られたRNA配列に関して、凌(A01班)がG-quadruplex傾向性の解析やRNAメチル化データベースとの照合を行いました。その結果、ヒット配列はランダムに抽出した配列と比較して、G-quadruplex傾向性が高く、またRNAメチル化サイトが多いことが示唆されました。ウイルスRNAの中には、 m^6A がG-quadruplex形成配列近傍に存在することが報告されているものもあります(Fleming, et al., *ACS Cent. Sci.*, 5, 218-228 (2019))。これらの知見から、RNAメチル基転移酵素のG-quadruplex RNA結合性が、RNAメチル化サイトの分布にも関わっているのではないかと、すなわち、RNA化学修飾とRNA高次構造とは密接に関連しているのではないかと考えています(図2)。最後に、本領域では、核酸の高次構造が持つ意味や可能性について様々な観点から考える機会を得ることができ、領域の先生方やアドバイザーの先生方に深く感謝いたします。(今西)

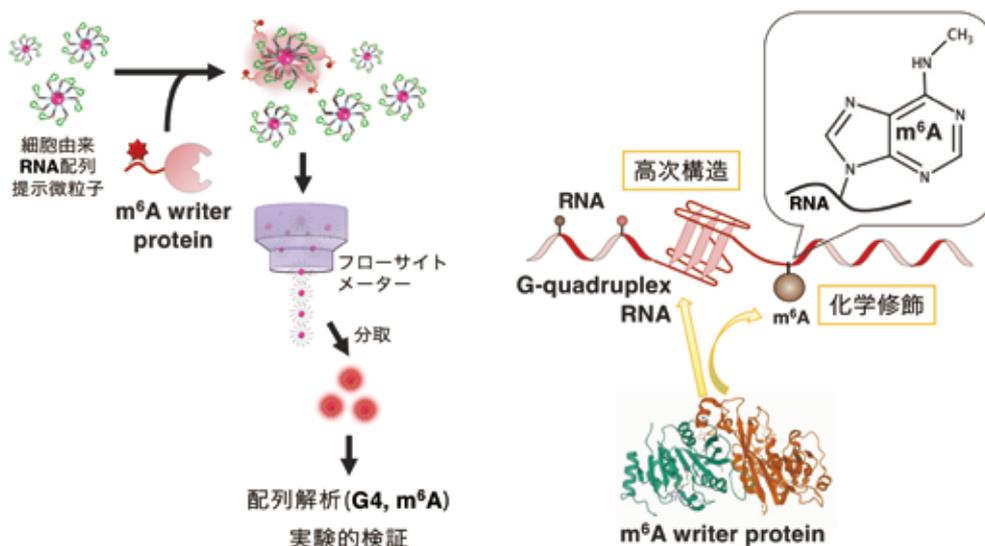


図1: 微粒子RNAライブラリーを用いたRNAメチル化酵素結合配列の探索

図2: チル化酵素を介してRNA化学修飾とRNA高次構造とは密接に関連しているのではないかと

植物におけるDNA四重らせん構造の可視化と遺伝子発現解析

A03班

安喜 史織

A02班

建石 寿枝

A01班

凌 一葦、奥田 修二郎

固着生物であり、生涯にわたって器官を作り続ける植物は、周辺の環境に応答してさまざまな遺伝子の発現レベルを柔軟に調節することで成長を続けます。DNA四重らせんなどの核酸高次構造は生物に普遍的に存在する転写制御系であると考えられます。細胞内の環境に応答しやすい核酸の構造が、植物の環境応答におけるダイナミックな遺伝子発現制御系のひとつとして存在することは想像に難くありません。しかし、植物における核酸高次構造の機能や制御メカニズムについては多くが謎のままです。

シロイヌナズナの細胞内におけるDNA四重らせん構造の存在を示すために、本研究ではまず免疫染色に取り組みました。これまでにグアニン四重鎖とi-モチーフの可視化に成功し、それぞれの構造を安定化するピリドスタチンおよびフィセチンの存在下でシグナルが増加することを示すことができました。さらに、これらの構造形成による遺伝子発現制御を明らかにするために、RNAシーケンスを用いたゲノムワイドな遺伝子発現解析を行いました。その結果、多くの遺伝子がグアニン四重鎖の形成による制御を受けることが明らかになりました。現在、発現変動が見られた遺伝子のうち、DNA四重らせん構造により直接制御されているものを探索するべく検証を進めています。今後、さらに実験的な検証を行うことで、核酸高次構造が植物の成長や環境応答に対してどのような役割を果たすのか明らかにできると考えています(図1)。改めて研究の面白さに気づかせてくださった本領域の先生方、および多くの貴重なご意見をくださったアドバイザーの先生方に深く感謝いたします。(安喜)

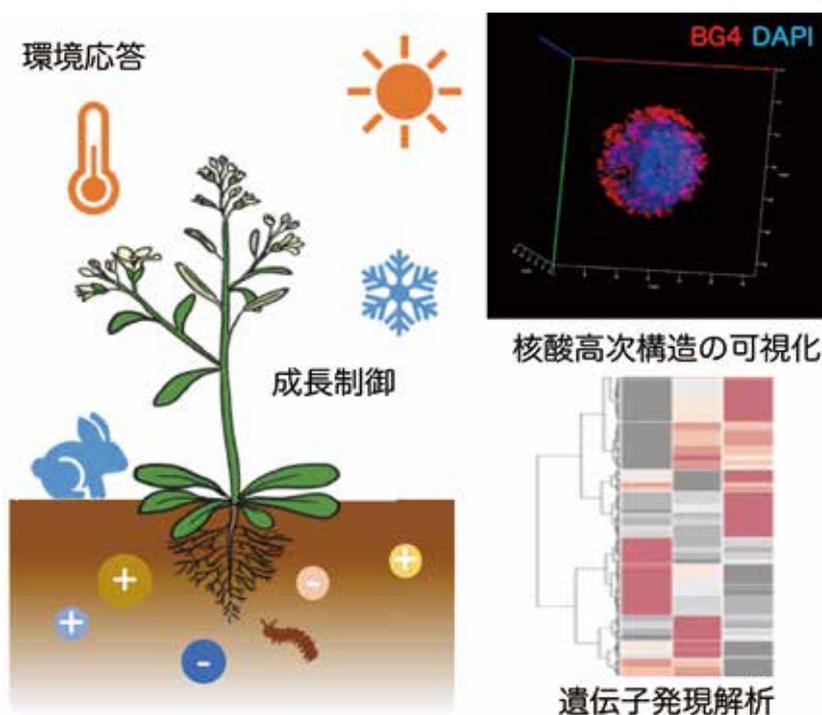


図1：植物を取り巻く環境への応答と成長制御(左)。本研究の解析例(右)。

■ 領域会議

第6回領域会議

2023年5月24日、25日の二日間にわたり、グランフロント大阪北館 2Fアクティブスタジオにて第6回領域会議を開催しました。本会議には領域研究メンバー8名が参加しました。会議では、各班が進めている研究の進捗状況や領域内の最新研究について発表し、今後の研究に関する意見交換を行いました。また、領域内の共同研究に関して対面で議論し合う時間も設けられました。領域研究メンバー間の連携を深め、大変有益な会議となりました。



第7回領域会議

2023年7月27日にオンライン形式にて第7回領域会議を開催しました。会議では、各班での進捗状況を確認し、今後の研究計画に関する意見交換を行いました。

第8回領域会議 中間報告会

2023年8月3日、4日の二日間にわたり、ホテル日航奈良にて「多元応答ゲノム」の中間報告会として第8回領域会議を開催しました。本会議には、領域アドバイザーである大阪大学国際医工情報センター教授 後藤 祐児先生、名古屋大学大学院工学研究科教授 馬場 嘉信先生、神戸大学大学院システム情報学研究所 教授 田中 成典先生、甲南大学先端生命工学研究所(FIBER) 所長・教授 杉本 直己先生の4先生をお招きし、領域研究メンバー6名と合わせた計10名が参加しました。1日目は、各メンバーが研究の進捗状況などについて報告を行い、2日目は各班の代表が今後の計画方針について発表を行いました。各メンバーの研究や今後の計画方針についてアドバイザーの先生方からご指導いただき、研究の方針が明確となり、大変有益な会議となりました。



第9回領域会議

最終報告会として2024年3月末に第9回領域会議を開催します。2年半にわたる成果を発表するとともに、この領域がきっかけで始まった共同研究をさらに発展させるべく、議論を行います。

■ The 7th Gratama Workshop 2023 (共催)

2023年5月10日～12日に、長崎ブリックホールにてThe 7th Gratama Workshop 2023が開催されました。このワークショップは、日本とオランダの二国間で2000年以降定期的に開催されており、21世紀の人類社会の繁栄のために化学技術、バイオ技術がどのように貢献できるかを主題として、最先端の情報を二国間で共有して将来の展望と目標を明確にすることを目的としています。

The 7th Gratama Workshop 2023は、文部科学省科学研究費助成事業における、学術変革領域研究(A)「物質共生」(領域代表 長崎大学 山吉 麻子先生)、学術変革領域研究(A)「デジタル有機合成」(領域代表 九州大学 大嶋 孝志先生)、学術変革領域研究(B)「多元応答ゲノム」の共催で開催されました。本領域からは、A01班遠藤が、「DNA/RNA-immobilizing microsphere particles for selecting functional nucleic acids」の演題で核酸の機能に基づいた効率的な選別技術について、A02班建石が、「Regulation of gene expression in human and plant cells regulated by nucleic acid structures」の演題で核酸構造によって多角的に変動する遺伝子発現の制御機構について、本領域で得られた研究成果を招待講演として発表しました。また、本領域に参加する研究グループに所属する学生がポスター発表を行いました。オランダからの参加者との国際交流に加えて、学術変革領域研究(A)のメンバーとも交流する貴重な機会となりました。



7th Gratama Workshop is supported by

<http://www.nc.iictitech.ac.jp/Gratama/index.html>
<https://www.rug.nl/research/gbb/education/gratamaworkshop/>

Date: May 10-12, 2023
Venue : NAGASAKI BRICK HALL

物質共生
マテリアル・シンバイオシスのための生命物理化学

デジタル有機合成
 Digital Organic Synthesis (DgO) TPO

核酸構造による生物種を超えた多元応答ゲノムの機能の解明

公益財団法人
上原記念生命科学財団
 The Uehara Memorial Foundation

公益財団法人
小笠原敏晶記念財団




3領域横断小規模研究会

2023年9月11日、グランフロント大阪北館 2Fアクティブスタジオにて学術変革領域研究(B)「遅延制御」(領域代表 東京農工大学 村岡 貴博先生)・学術変革領域研究(B)「脳分子探査」(領域代表 東京大学 安楽 泰孝先生)との3領域横断小規模研究会を開催しました。本研究会には、3領域研究メンバー9名が参加しました。まず、各領域代表が領域の紹介を行い、その後、参加者全員が研究発表を行いました。お互いの研究を知ってもらい、共同研究の可能性を探るという目的を持って交流を深めました。研究会は活発な議論が繰り広げられ、領域内の共同研究の進捗状況や計画に関しても深く議論できる機会となりました。



■ 日本化学会秋季事業 第13回 CSJ化学フェスタ2023 学変(B) 3領域コラボレーション企画

2023年10月17日、日本化学会秋季事業 第13回 CSJ化学フェスタ2023 (タワーホール船堀) にて、令和2年度、3年度、4年度に新規採択された学術変革領域研究(B)の3領域によるコラボレーション企画「細胞内の生命分子の機能を知り、操り、視る技術を開発する」を開催しました。細胞内で機能を変化させる生命分子に焦点を当て、生命分子(特に核酸)の機能を知る「多元応答ゲノム」領域、機能を操る「アプタマー生物学」領域、機能を視る技術を開発する「革新ラマン」領域の紹介と研究成果を紹介しました。領域同士の理解が深まっただけでなく、学生を含む多くの参加者から活発な質問をいただき、活気あるコラボレーション企画となりました。

講演者

- ・「多元応答ゲノム」領域
建石 寿枝(甲南大学 先端生命工学研究所・准教授・領域代表)
「多様な生物における非二重らせん核酸による遺伝子発現調節機構を知る」
今西 未来(京都大学 化学研究所・准教授)
「核酸構造の多元機能とエピトランスクリプトームとの接点を知る」
- ・「アプタマー生物学」領域
塚越 かおり(東京農工大学 大学院工学研究院・助教・領域代表)
「アプタマー生物学を活用した脳内タンパク質の機能制御」

- 堀 由起子(東京大学 大学院薬学系研究科・准教授)
「Aβ分解酵素KCLK7の発現制御機構の解明」
- ・「革新ラマン」領域
神谷 真子(東京工業大学 生命理工学院・教授・領域代表)
「オリジナルラマンプローブの開発による酵素活性の高精度イメージング」
小関 泰之(東京大学 先端科学技術研究センター・教授)
「誘導ラマン散乱顕微鏡法とラマンプローブによる超多色/代謝イメージング」

The image shows a promotional poster for the CSJ Chemistry Festa 2023 event. The top part features the event title and dates (2023/10/17-19). Below this, there are three main sections: '特別企画' (Special Event) titled '細胞内の生命分子の機能を知り、操り、視る 技術を開発する', 'プログラム' (Program) with a detailed schedule, and 'スログラム' (Slogram) with a list of speakers and their topics. The poster also includes a photo of the speakers and a small graphic of a DNA helix.

■ 国際シンポジウム“Structure and Function of Nucleic Acids”

2024年2月28日、甲南大学ポートアイランドキャンパスにて核酸化学の国際シンポジウム“Structure and Function of Nucleic Acids”を甲南大学先端生命工学研究室と共同で開催しました。このシンポジウムは11カ国から15名の招待講演者を招聘した甲南大学における国際シンポジウム「Supra FIBER International Summit for Nucleic Acids (S-FISNA)」のプレシンポジウムとして行うことで、国内外からの参加者を募りま

した。シンポジウムでは、英国、オーストラリア、日本から核酸の非二重らせん構造に関する先駆的な研究を行う研究者を招聘し、最新の成果を発表していただきました。また、本領域の領域代表である建石から、「Regulation of gene expression across species regulated by nucleic acid structures」の演題で、本領域で得られた研究成果を招待講演として発表しました。



■ 国際シンポジウムに参加、講演された先生方から、領域研究の今後の発展を期待する応援メッセージをいただきました。



Prof. Tracy Bryan

I was very interested to hear of some of the research results from the “dimensional response genome” project, presented by Associate Professor Hisae Tateishi-Karimata at the recent S-FISNA pre-symposium. Overall, this is an ambitious and far-reaching project, that will make full use of the broad expertise of this team in the physical chemistry of nucleic acid structures and their impacts on cellular responses. This project is likely to provide the most comprehensive overview yet available of the extent of structured nucleic acids across the genomes of multiple species and their biological impacts. I was particularly interested to hear about the “SHELL” technique, in which target molecules can be analysed within a cell that has been stripped of its small molecules; this system provides the closest mimic of a living cellular environment available to date, and will finally allow this team to determine the structure and stability of non-canonical nucleic acid structures in a biological environment, which the whole field has been striving towards for decades. I will be very excited to hear future updates on the progress of this important project.



Prof. Zoë A. E. Waller

I recently had the pleasure of listening to a talk by Prof. Hisae Tateishi-Karimata describing her work on development of SHELL, a pseudo-cellular system for evaluating the stability of G-quadruplex DNA structures. She also presented her work on the stability of G-quadruplex DNA structures in cancer cells the structure of rice sRNA. I was particularly impressed with the cutting-edge system SHELL which is entirely novel and an extraordinary model for conditions within the cellular environment. It is a step-change which bridges in vitro and in cell models perfectly. I am very supportive of this work, which is addressing an issue within our field (nucleic acids, DNA and RNA) but will also be applicable for researchers working on other important biomolecules such as proteins, enzymes, carbohydrates and lipid.

招待講演等

【A02班】7th Gratama Workshop, H. Tateishi-Karimata, Regulation of gene expression in human and plant cells regulated by nucleic acid structures, 長崎ブリックホール, 2023年5月10日～12日

【A01班】7th Gratama Workshop, T. Endoh, DNA/RNA-immobilizing microsphere particles for selecting functional nucleic acids, 長崎ブリックホール, 2023年5月10日～12日

【A03班】The 19th Akabori Conference (Japanese-German Symposium on Peptide Science), M. Imanishi, Detection and sequence-specific control of RNA modifications, コラボ滋賀21, 2023年5月18日

【A02班】日本化学会秋季事業 第13回 CSJ化学フェスタ2023, 建石 寿枝, 多様な生物における非二重らせん核酸による遺伝子発現調節機構を知る, タワーホール船堀A会場, 2023年10月17日～19日

【A03班】日本化学会秋季事業 第13回 CSJ化学フェスタ2023, 今西 未来, 核酸構造の多元機能とエピトランスクリプトームとの接点を知る, タワーホール船堀A会場, 2023年10月17日～19日

【A02班】Advances in Noncanonical Nucleic Acids “ANNA2023”, H. Tateishi-Karimata, K. Kawauchi, S. Takahashi, N. Sugimoto, Development of pseudo-cellular systems to understand effects of molecular environments on G-quadruplex behaviors depending on the type of cells, Hotel City Maribor, Slovenia, 2023年10月18日～21日

【A01班】Advances in Noncanonical Nucleic Acids “ANNA2023”, T. Endoh, J.-H. Tan, S.-B. Chen, S. Das, S. Takahashi, N. Sugimoto, Versatile binding core for small fluorogens consisting of noncanonical base pairs, Hotel City Maribor, Slovenia, 2023年10月18日～21日

【A02班】第17回日本電磁波エネルギー応用学会研究会, 鶴岡 孝章, マイクロ波照射による金属有機構造体の作製, 2024年1月26日

【A02班】CBI学会2023年大会, 建石 寿枝, 非二重らせん核酸による疾患関連遺伝子の発現制御, タワーホール船堀, 2023年10月23日～26日

【A02班】“Structure and Function of Nucleic Acids”, H. Tateishi-Karimata, Regulation of gene expression across species regulated by nucleic acid structures, 甲南大学, 2024年2月28日

【A03班】第15回タタバイオ分子クラブ, 今西 未来,

核酸の高次情報を制御し理解する, オンライン, 2024年3月18日

【A03班】日本薬学会第144年会, 今西 未来, 配列・タイミング依存的なRNA修飾操作法の開発, パシフィコ横浜, 2024年3月31日

【A03班】日本薬学会第144年会, Miki Imanishi, Development of a simple detection method of RNA modification and its application, パシフィコ横浜, 2024年3月31日

その他学会発表等(2023年3月～2024年2月)

【A02班】7th Gratama Workshop, M. Fukuoka, H. Tateishi-Karimata, Y. Takashima, K. Akamatsu, T. Tsuruoka, Characterization for thermal stability of DNA G-quadruplexes adsorbed on metal-organic gels, 長崎ブリックホール, 2023年5月10日～12日

【A03班】The 33rd International Conference on Arabidopsis Research, M. K. Yee, A. Masada, H. Manabe, H. Takatsuka, S. S. Aki, M. Umeda, Control of DNA replication by histone methyltransferases ATXR5 and ATXR6 in Arabidopsis thaliana, 千葉幕張メッセ, 2023年6月7日

【A02班】日本核酸医薬学会第8回年会, 建石 寿枝, 川内 敬子, 杉本 直己, シトシン四重らせん構造によるがん遺伝子発現の制御, 名古屋大学 豊田講堂, 2023年7月11日～14日

【A01班】日本核酸医薬学会第8回年会, 遠藤 玉樹, 高橋 俊太郎, 杉本 直己, 新型コロナウイルスのRNA依存性RNAポリメラーゼ活性を抑制できるヒト内在性RNAの取得, 名古屋大学 豊田講堂, 2023年7月11日～14日

【A02班】第17回バイオ関連化学シンポジウム, 松本 咲, 建石 寿枝, 大山 達也, 杉本 直己, リベイトRNAの細胞毒性凝集体の形成を抑制するリガンドの深索, 東京理科大学野田キャンパス薬学部, 2023年9月8日～10日

【A01班・A02班・A03班】第17回バイオ関連化学シンポジウム, 建石 寿枝, 安喜 史織, 凌 一葦, 奥田 修二郎, 杉本 直己, シロイヌナズナの細胞内環境がDNA四重らせん構造の形成に及ぼす影響, 東京理科大学野田キャンパス薬学部, 2023年9月8日～10日

【A01班】第17回バイオ関連化学シンポジウム, 遠藤 玉樹, 高橋 俊太郎, 杉本 直己, 新型コロナウイルスのRNA合成反応を阻害する細胞内在性の四重らせんRNA, 東京理科大学野田キャンパス薬学部, 2023年9月8日～10日

【A02班】錯体化学会第73回討論会, 江口 慧一, 高嶋 洋平, 赤松 謙祐, 鶴岡 孝章, MOF前駆体含有ポ

リアミック酸溶液を用いたMetal-Organic Frameworkの直接合成, 2023年9月21日~23日

【A02班】錯体化学会第73回討論会, 福岡 美海, 高嶋 洋平, 赤松 謙祐, 鶴岡 孝章, 金属イオンドープ高分子薄膜を用いたMOF分散高分子薄膜の作製, 2023年9月21日~23日

【A02班】第50回国際核酸化学シンポジウム (ISNAC2023), Y. Hashimoto, K. Kawauchi, H. Tateishi-Karimata, N. Sugimoto, D. Miyoshi, Regulation effect of structure-selective G-quadruplex ligand on telomere length-TERRA expression relationship, 宮崎市民プラザ, 2023年11月1日~3日

【A02班】第50回国際核酸化学シンポジウム (ISNAC2023), K. Chen, H. Tateishi-Karimata, N. Sugimoto, Effects of intracellular molecular environments during cancer progression on i-motif formations, 宮崎市民プラザ, 2023年11月1日~3日

【A02班】第50回国際核酸化学シンポジウム (ISNAC2023), S. Sarkar, H. Tateishi-Karimata, T. Ohyama, N. Sugimoto, Elucidation of the regulatory mechanism of gene expression for new imperfect G-quadruplexes, 宮崎市民プラザ, 2023年11月1日~3日

【A02班】第50回国際核酸化学シンポジウム (ISNAC2023), H. Tateishi-Karimata, K. Kawauchi, S. Takahashi, N. Sugimoto, Development of pseudo-cellular systems to understand G-quadruplex behaviors in cancer progression, 宮崎市民プラザ, 2023年11月1日~3日

【A01班】第50回国際核酸化学シンポジウム (ISNAC2023), T. Endoh, S. Das, S. Takahashi, N. Sugimoto, I-motif structure as a binding core for small fluorogens, 宮崎市民プラザ, 2023年11月1日~3日

【A03班】第40回メディスナルケミストリーシンポジウム, 今西 未来, 田中 和無為, 音成 兼光, 上杉 志成, 二木 史朗, RNAメチル化の人為的制御, 名古屋大学豊田講堂, 2023年11月13日~15日

【A01班】Supra FIBER International Summit for Nucleic Acids (S-FISNA), T. Endoh, S. Okuda, Y. Ling, H. Tateishi-Karimata, N. Sugimoto, Genome wide screening of G-quadruplex forming sequences under molecular crowding environment, 神戸ポートピアホテル, 2024年2月29日~3月2日

【A01班・A03班】Supra FIBER International Summit for Nucleic Acids (S-FISNA), M. Imanishi, T. Endoh, Y. Ling, A. Yoshida, T. Oyoshi, S. Futaki, G-quadruplex specific binding of METTL3/14 RNA

methyltransferase complex, 神戸ポートピアホテル, 2024年2月29日~3月2日

【A01班・A02班・A03班】Supra FIBER International Summit for Nucleic Acids (S-FISNA), H. Tateishi-Karimata, Y. Ling, S. Okuda, S. S Aki, K. Kawauchi, N. Sugimoto, Mechanism of C-quadruplex formations in response to environmental changes in cancer cells, 神戸ポートピアホテル, 2024年2月29日~3月2日

【A01班・02班】日本化学会第104春季年会, T. Endoh, H. Tateishi-Karimata, K. Tsutsui, Y. Fukaya, S. Tsukiji, N. Sugimoto, New Data Science in Nucleic Acids Chemistry (8): Real-time monitoring of nucleic acids conformational change in living cells using high-speed confocal imaging system, 日本大学船橋キャンパス, 2024年3月18~21日

【A01班・02班】日本化学会第104春季年会, H. Tateishi-Karimata, K. Kawauchi, Y. Ling, S. Okuda, N. Sugimoto, New Data Science in Nucleic Acids Chemistry (11): Transcriptional regulation in cancer cells induced by formation of G-quadruplexes and i-motifs, 日本大学船橋キャンパス, 2024年3月18~21日

【A03班】日本薬学会第144年会, 井田 南加, 川口 祥正, 二木 史朗, 今西 未来, グアニン四重鎖(G4)構造選択的なペプチドプローブのスクリーニング, パシフィコ横浜, 2024年3月29日

【A03班】日本薬学会第144年会, 田中 和無為, 西岡 葉李, 田井 章博, 二木 史朗, 今西 未来, RNA脱メチル化酵素FTOの阻害剤探索及びFTOの補酵素としてのL-アスコルビン酸の役割, パシフィコ横浜, 2024年3月30日

受賞

【A03班】今西 未来
第28回 日本女性科学者の会奨励賞
受賞業績: 「RNAメチル化の酵素化学的検出法の開発と選択的制御への展開」
2023年5月28日

【A01班】遠藤 玉樹
2023年度大隅ライフサイエンス研究会奨励賞
受賞業績: 「発生命現象の定量的解析に向けた「RNA構造スイッチ」を基盤としたバイオセンサーの開発」
2023年12月20日

原著論文・総説

【A01班・A02班】 Nearest-neighbor parameters for the prediction of RNA duplex stability in diverse in vitro and cellular-like crowding conditions, S. Ghosh, S. Takahashi, D. Banerjee, T. Ohyama, T. Endoh, H. Tateishi-Karimata, and N. Sugimoto, *Nucleic Acids Res.*, 51, 4101-4111, 2023

【A02班】 Simple and fast screening for structure-selective G-quadruplex ligands, Y. Hashimoto, Y. Imagawa, K. Nagano, R. Maeda, N. Nagahama, T. Torii, N. Kinoshita, N. Takamiya, K. Kawauchi, H. Tateishi-Karimata, N. Sugimoto and D. Miyoshi, *Chem. Commun.*, 59, 4891-4894, 2023

【A03班】 Xanthine derivatives inhibit FTO in an L-ascorbic acid-dependent manner, K. Tanaka, A. Suda, M. Uesugi, S. Futaki, M. Imanishi, *Chem. Commun.*, 59, 10809-10812, 2023

【A02班】 In-cell stability prediction of RNA/DNA hybrid duplexes for designing oligonucleotides aimed at therapeutics, D. Banerjee, H. Tateishi-Karimata, M. Toplishek, T. Ohyama, S. Ghosh, S. Takahashi, M. Trajkovski, J. Plavec, and N. Sugimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 145, 23503-23518, 2023

【A02班】 Choline dihydrogen phosphate destabilizes G-quadruplexes and enhances transcription efficiency in vitro and in cells, H. Tateishi-Karimata and N. Sugimoto, *ACS Omega*, 9, 5675-5682, 2024

【A02班】 Direct formation of ZIF-8 crystal thin films on the surface of a zinc ion-doped polymer substrate, T. Tsuruoka, K. Araki, K. Kawauchi, Y. Takashima, and K. Akamatsu, *Inorganics*, 12, 21, 2024

【A03班】 H. Bao, R. Sun, M. Iwano, Y. Yoshitake, S. S. Aki, M. Umeda, R. Nishihama, S. Yamaoka, and T. Kohchi., Conserved CK1 α -mediated signaling is required for female germline specification in *Marchantia polymorpha*, *Curr. Biol.*, 2024 Jan 23: S0960-9822(24)00013-7. doi: 10.1016/j.cub.2024.01.013.

【A02班】 Development of a Pseudocellular System to Quantify Specific Interactions Determining the G-Quadruplex Function in Cells, H. Tateishi-Karimata, K. Kawauchi, S. Takahashi, and N. Sugimoto *J. Am. Chem. Soc.*, 146, accepted (2024)

海外からのメッセージ

Message

海外の共同研究者であり、国際シンポジウムに参加いただいた、Janez Plavec 教授(スロベニア国立NMRセンター)から「多元応答ゲノム」領域にメッセージをいただきました。



Prof. Janez Plavec

The role of non-canonical nucleic acid structures, such as various quadruplex topologies, has been highlighted as an important factor in regulating gene expression. A well-studied example is G-quadruplex formation in oncogenes, which may inhibit expression, spotlighting the significance of nucleic acid structures in cancer research and the development of drug targets. Recognizing that these structures dynamically respond to environmental changes suggests a universal, physicochemical basis for gene expression modulation across species. The research team led by Prof. Hisae Tateishi-Karimata from the Frontier Institute for Biomolecular Engineering Research (FIBER) at Konan University focuses on exploring these multidimensional structural changes and their regulatory roles, introducing an innovative "dimensional response genome" concept. This approach aims to understand gene expression regulation from a new perspective, emphasizing

the universal significance of nucleic acid structures and their potential to advance genomic science. In my humble opinion, the project's research goals are ambitious, and research in this direction is of the utmost importance, potentially opening new avenues.

Identifying functional similarities and differences in nucleic acid structures among species through bioinformatic approaches will lay an important foundation for further structural studies. High-resolution techniques, such as NMR spectroscopy, are expected to complement physicochemical and biochemical analyses, areas where FIBER and its staff have maintained a world-leading position for many years. Personally, I am convinced that the collaboration among the three groups aligned with the project's goals will yield new and important results, benefiting the research community and humanity by identifying novel drug targets. My personal message is one of welcome for the exciting new results, and I hope to contribute insights that will elucidate structural details, potentially unifying and differentiating genomes in a species-independent approach.