

### 1. 学会報告

- ① 2015 Conference on nucleocytoplasmic transport (Sant Feliu de Guíxols, Spain)
- ② EMBO conference "Nuclear Structure and Dynamics" (L'Isle sur la Sorgue, France)

### 2. 成果紹介:

- ① 浅川 (計画研究分担)らの領域内共同研究による論文が、J Cell Biol 誌に掲載されました。
- ② 佐渡 (公募研究代表)らによる論文が、Development 誌に掲載されました。

### 3. 今後の予定

## 1. 学会報告

### ① 2015 Conference on nucleocytoplasmic transport (Sant Feliu de Guíxols, Spain)

2015年9月18日から23日まで、スペインのバルセロナ空港から北に約100キロ、バスで約2時間の海岸沿いの街 Sant Feliu de Guíxols にて"2015 Conference on nucleocytoplasmic transport (オーガナイザー: Ed Hurt (Heidelberg University), Valérie Doye (Institut Jacques Monod), and Susana Rodriguez-Navarro (CIPF))"が開催されました。本会議は1992年の第1回開催(イタリア)以来、世界の核-細胞質間輸送や核膜孔の研究者(ほとんどがPI)が集まり2年に一度、ほぼ定期的で開催されています。



日本からは本領域の米田悦啓計画研究代表(医薬健栄研)、原口徳子計画研究代表(情報通信研究機構)、平岡泰公募研究代表(大阪大学)、今本尚子公募研究代表(理研;他の新学術領域の計画代表となったため2015年7月に終了)、に加えて、宮本洋一さん(医薬健栄研)ならびに筆者が参加し、それぞれ口頭発表を行いました。参加者は約80名で、発表は5日間、9セッションに分けて60演題ほどという、ゆったりとしたスケジュールで会が進みました。このカンフェレンスでもう一つ特徴的なのは基本的に皆、未発表の最新データを盛り込むということです。発表者は事前に演題のタイトルをオーガナイザーに送るのみで、開催当日まで誰が参加して、どのような発表を行うか、その内容は(順番も)一切知らされません(当然アブストラクトも存在しません)。それゆえ、発表内容の詳細については触れませんが、演題としては核膜孔複合体の構造、形成、性状の解析に関するものが一番多く、個々の核膜孔構成因子(ヌクレオポリン)の機能、核-細胞質間の物質輸送制御、核ラミナの話などがそれに続きました。構造解析から病態との関連に至るまで、本当



に幅広いテーマでの発表があり、やはり第一線の科学者達による最新の成果発表はそれぞれ大変聴きごたえがあり、この分野の研究の流れを肌で感じる事が出来ま

した。発表後のディスカッションも白熱する場面が続き、特に、核膜孔複合体を分子が通過するメカニズムに関しては今日に至るまで様々なモデルが存在することもあり、特に熱い議論が展開されました。また、ポスターセッションのほうは毎日夜の7時から行われ遅くまで盛んなディスカッションが続きました。海は大変に透明で、また強い日差しの中に街の建物が映える光景は、本当にきれいでした。スペインという場所がらのせいかもしれませんが、このようなリラックスした環境の中、サイエンスの世界にどっぷりとつかることができる経験は、本当に素晴らしいものであると感じました。

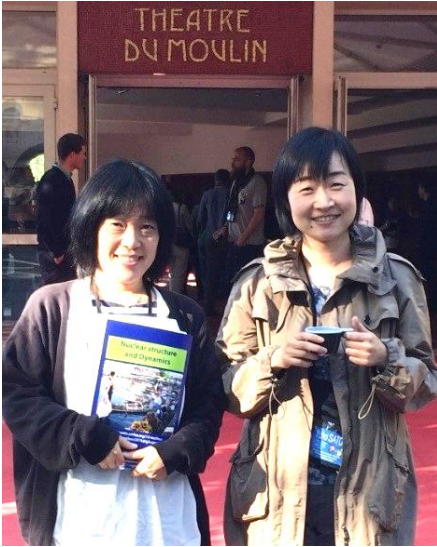
(医薬健栄研 岡 正啓)

## ② EMBO conference “Nuclear Structure and Dynamics” (L’Isle sur la Sorgue, France)

2015年10月7～11日にフランスL’Isle sur la Sorgueで開催された、EMBO conference “Nuclear Structure and Dynamics”に参加しました。私は今回が初めての単身ヨーロッパ行きで不安でいっぱいだったので、マルセイユ空港の会場行きシャトルバス乗り場で計画研究代表・斉藤典子さんの姿を見つけることができた時は、心底ほっとしました。本学会はMontpellier CNRSのMarcel Méchaliさん主催で、今回が6回目となります。20か国以上からの参加者238名が南フランスのリゾートに滞在し、秋の気配が忍び寄る美しい自然の中、ゆったりとした雰囲気プログラムが進められました。会期中寝食を共にすると言っても、やはりPIはPI同士、若手は若手同士で盛り上がりすぎてしまいがちだと思いますが、本学会では中盤に、各テーブルにPIを配置した6～7人のグループでのランチセッションが設けられ、大学院生やポスドクが他ラボのPIからじかにキャリアやラボ運営について聞けるという貴重な体験ができました。本学会の演題をざっくりと見渡すと、昔ながらの生化学的手法による解析、次世代シーケンサーを駆使したデータ、超解像顕微鏡、ゲノム構造を予測する理論生物学等がバランスよく取り上げられていました。またCarl WuさんとTom Misteliさんによりそれぞれイメージングを駆使した内容の基調講演が行われました。口頭演題の中での最頻出キーワードは、おそらくTADs (Topologically Associating Domains) だったと思います。Hi-C解析の結果から得られたTADsを、ゲノム編集やモデリングにより多角的に理解しようとする内容が多くみられました。私にとって印象的だった口演は、Harvard大学の若手研究者Alistair Boettigerさんの発表です。彼は、ショウジョウバエゲノムの三次元構造を超解像顕微鏡で可視化し、エピジェネティックマークと構造の関連付けを試みていました。とても説得力のあるプレゼンテーションで圧倒されました。

今回私には、自分のポスター発表の他に二つの課題がありました。一つ目は、現在論文執筆中の新しいmintbodyプローブのデータを、雑誌の編集者にアピールすること。二つ目は、ドイツMax Plank Institute (MPI) のグループとの共同研究において、miscommunicationによりこんがらがっ





口頭発表を終えた齊藤典子さんと。

てしまった糸を円満にほどくこと、です。英語力が未熟なわたしにとっては、どちらも高いハードルでした。一つ目の課題は、幸運なことに夕食のテーブルである雑誌の編集者と同席し、翌日にポスターを説明する約束をとりつけることができました。彼女のコメントはとても教育的で、明確にすべきいくつかの点について提案した後に、「メールでドラフトを送ってちょうだい」と言ってくれました。二つ目の課題は、MPIのあるグループに送った我々の蛍光標識 Fab が、別グループで別の目的に使われていてさらに Fab をリクエストしてきた事について説明を求めるといふ、少し難しいものでした。しかし実際に会ってみると当のポスドクは非常に Nice guy で、彼が Fab を使って実験を開始するまでの経緯の説明が足りなかったことについて、とても申し訳なかったと率直に謝罪しました。私の懐疑心はすっかり晴れ、そのあと数回会話を

するうちに、彼が四六時中研究の事を考えていて、私よりもよっぽど Fab の価値と可能性を理解していることを知りました。そして目の前の実験に追われてあまり先を見通せていない自分が恥ずかしくなってしまうました。ということで、無事に学会での二つのタスクを終え、あらたな課題を胸にしまい込んで帰国の途に就きました。とても実りの多い学会でした。余談ですが、学会が始まる少し前に遅まきながら Facebook を始めてみたのですが、学会で出会った海外の同志と未永く友達付き合いを続けるうえで、とても役に立ちそうです。（東京工業大・木村研究室 佐藤 優子）

## 2. 成果紹介

① 浅川（計画研究分担）と原口（計画研究代表）と平岡（公募研究代表）らによる領域内共同研究の論文が、*Journal of Cell Biology* 誌に掲載されました。

### **Nup132 modulates meiotic spindle attachment in fission yeast by regulating kinetochore assembly.**

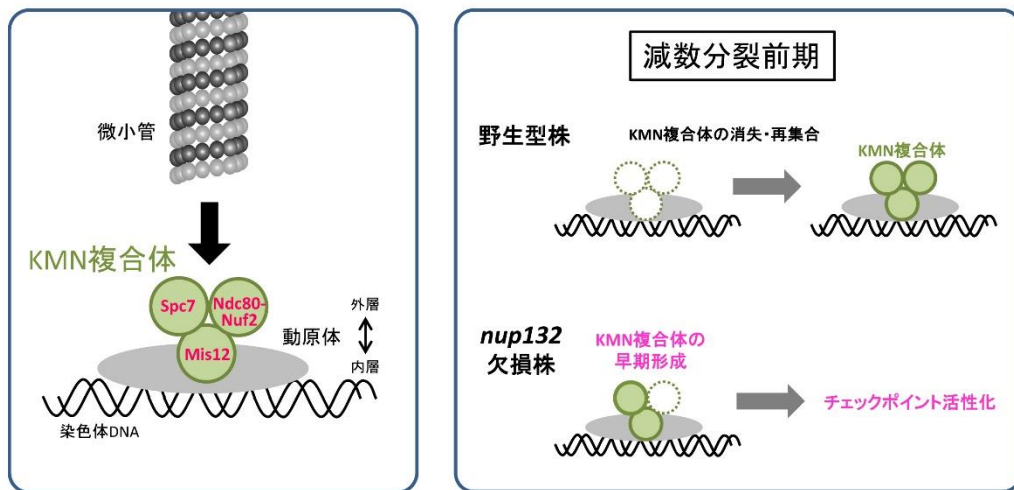
Yang H-J, Asakawa H, Haraguchi T, Hiraoka Y.

*J. Cell Biol.* 211(2), 295-308 (2015) PMID: 26483559, doi: 10.1083/jcb.201501035

<http://jcb.rupress.org/content/211/2/295.abstract>

本論文は、核膜孔複合体を構成する Nup132 タンパク質が、減数分裂期の特殊なセントロメア構造の形成に重要な働きをすることを示した論文である。減数分裂は生殖細胞の形成時に特異的に見られる染色体分配様式であり、次世代へのゲノムの継承に必須である。減数分裂の特徴のひとつは2回の連続した染色体分配である。ヒトでいえば、精子や卵子のような生殖細胞が作られるときの細胞分裂がこれに該当する。第一分裂では、まず、父と母のそれぞれから由来した同種類の染色体同士（相同染色体）が2つに分離・分配され、次に、第二分裂では姉妹染色体（複製によって2倍になった染色体）が2つに分離・分配される。これまでに、この分配様式の違いはセントロメア構造の違いが原因となることが分かっていたが、その構造的な違いを生む仕組みや因子については分かっていなかった。そこで我々は、分裂酵母を用いて、その仕組みや関与する因子について検討

した。分裂酵母では、減数分裂前期にキネトコアの外層構造を構築する KMN 複合体 (図, 左) がセントロメアからいったん離れ、その後、第一分裂直前にセントロメアに再集合することが重要であることが分かっていた。KMN 複合体は、KNL1/Spc7 が Mis12 複合体および Ndc80 複合体と相互作用することによって形成される、より大きなタンパク質複合体である (図, 左)。今回、我々は、核膜孔複合体を構成するタンパク質のそれぞれを欠失した細胞での染色体の挙動を観察し、Nup132 を欠損した細胞では、KMN 複合体の再集合に異常があることが分かった (欠失株では、Mis12 および Spc7 が通常よりもずっと早い時期にセントロメアに集合する) (図, 右)。さらに Nup132 欠損細胞では、減数第一分裂において、スピンドル・アセンブリー・チェックポイント機構が活性化されることがわかった。これらのことから、Nup132 の機能が、減数第一分裂に必要な特殊なセントロメア構造の構築と、スピンドルとキネトコアの正常な接着に重要であることが分かった。これらの発見は、減数分裂期の染色体分配に核膜孔複合体が関与することを初めて示したものであり、正常な生殖細胞 (卵子や精子など) が形成される仕組みの一端を示したものである。



② 佐渡 (公募研究代表) らによる論文が、Development 誌に掲載されました。

### A new *Xist* allele driven by a constitutively active promoter is dominated by *Xist* locus environment and exhibits the parent-of-origin effects.

Amakawa Y, Sakata Y, Hoki Y, Arata S, Shioda S, Fukagawa T, Sasaki H, Sado T.

*Development*. 142(24), 4299-4308 (2015)  
<http://dev.biologists.org/content/142/24/4299.long>

哺乳類のメスは、X染色体の本数の差に由来する雌雄間の遺伝子量の差を補償する為、2本あるX染色体のうち一方をほぼ全域にわたって不活性化にします。このX染色体不活性化にはX染色体にコードされるノンコーディングRNAである*Xist*が重要な役割を果たします。*Xist*は転写されるとそのX染色体をシスに覆い、染色体全域に渡るヘテロクロマチン化を誘導すると考えられています。今回我々は、多くの細胞腫で構成的な転写活性を示すことが知られるCAGプロモーターによって制御される改変アレル (*Xist<sup>CAG</sup>*) を新たに作製しました。この*Xist<sup>CAG</sup>*アレルを父親から受け継いだ胚では、インプリント型不活性化によって父方X染色体が選択的に不活性化される胚体外組織のみならず、通常ランダム型不活性化が起こる胚体組織でも全ての細胞で父方X染色体が不活性化されていました。一方、このアレルを母親から受け継いだ胚は、着床直後に致死となりました。そのような胚は、*Xist* RNAの転写を抑える役割を持つと考えられる*Xist*のアンチセンスRNA、*Tsix*の機能欠損アレルを母親から受け継いだ胚と酷似していたことから、母方X染色体からの*Xist*の異所的発現が致死の原因と考えられます。

今回の論文で我々は、この *Xist*<sup>CAG</sup> アレルを父親と母親のどちらから受け継ぐかによって、着床前胚における *Xist*<sup>CAG</sup> の転写開始時期が異なることを見出し、報告しました。*Xist*<sup>CAG</sup> は父親から受け継いだ場合には 4~8 細胞期に発現が始まるのに対し、母親から受け継いだ場合には胚盤胞期までその発現が認められませんでした。この発現亢進時期のずれは、*Xist* 遺伝子座の転写される準備が父方 X 染色体では整っているのに対し、母方 X 染色体では整っていないことを示しているのかもしれない。こうした観察から私たちは、母方 X 染色体上の *Xist* 遺伝子座では父方 X 染色体上の *Xist* 遺伝子座に比べ転写因子がアクセスできないクロマチン構造が形成されているのではないかと考えています。こうした考え方は、卵割初期の胚において、母方 X 染色体上で *Xist* を抑制する *Tsix* の発現が認められる前でも、母方 *Xist* の発現が抑制されている仕組みとして、従来から言われる DNA メチル化のようなインプリントを想定する必要は必ずしもないことを示唆しています。

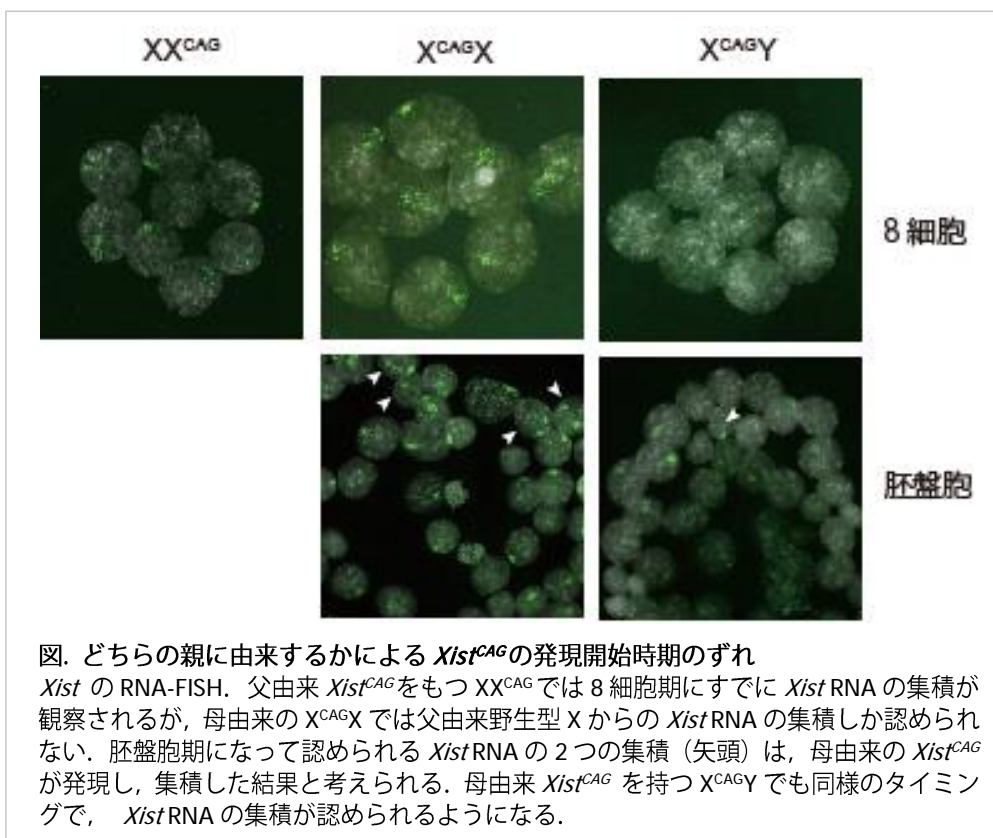


図. どちらの親に由来するかによる *Xist*<sup>CAG</sup> の発現開始時期のずれ  
*Xist* の RNA-FISH. 父由来 *Xist*<sup>CAG</sup> をもつ XX<sup>CAG</sup> では 8 細胞期にすでに *Xist* RNA の集積が観察されるが、母由来の X<sup>CAG</sup>X では父由来野生型 X からの *Xist* RNA の集積しか認められない。胚盤胞期になって認められる *Xist* RNA の 2 つの集積 (矢頭) は、母由来の *Xist*<sup>CAG</sup> が発現し、集積した結果と考えられる。母由来 *Xist*<sup>CAG</sup> を持つ X<sup>CAG</sup>Y でも同様のタイミングで、*Xist* RNA の集積が認められるようになる。

### 3. 今後の予定

#### 第 33 回染色体ワークショップ・第 14 回核ダイナミクス研究会 (合同開催)

日程：2016 年 1 月 12 日 (火) - 1 月 14 日 (木)

会場：松島一の坊 (宮城県宮城郡松島町高城字浜 1-4; JR 仙台駅から電車で 25 分)

田中 (公募研究代表)、原田 (計画研究分担) が世話人代表を務めます。

※参加登録は締め切りました。

編集後記：先日、領域の中間評価がありました。その結果はまだ届いていませんが、数々の実績に裏打ちされた領域代表の発表は素晴らしく、ヒアリングの雰囲気は良かったと思います。国際活動支援班も無事採択されました。皆様ご協力ありがとうございました。そうこうしているうちに、気がつけば今年もすりと過ぎ去りつつあります。いつものことながらなんとなく落ち着かない気分になりますが、年末年始を利用して少しまとまった時間で久しぶりに実験を試みようかともひそかに考えております。皆さんも良いお年をお迎えください。来年もどうぞよろしくお願いいたします。

Hiki