



私がこの課題の代表者です

東京大学定量生命科学研究所 教授

くるみざか ひとし  
**胡桃坂 仁志** 先生  
Kurumizaka Hitoshi

支援メニューはこちらを Click!

課題番号・課題内容

A9-1 ヒストン・再構成クロマチン生産・提供

博士取得後、米国 NIH で博士研究員、帰国し理化学研究所研究員、早稲田大学教授を経て、2018 年より現職。  
生命の不思議の研究とともに、その不思議を歌で届けるシンガー・ソングライター活動も行っている。



### クロマチン上で起こるゲノム制御機構の理解

生命の設計図ともいえるゲノム DNA は、細胞内のさまざまなタンパク質によって制御されています。それにより、DNA の複製、転写、組換え、修復などの諸反応が正常に進行・調節されます。私は博士課程にてバクテリアの DNA 組換えを行う酵素 RecA の研究を行ってきました。RecA をはじめとする DNA 上で働くタンパク質の研究を行うためには、基質となる DNA を用いて解析を行う必要があります。一方で真核生物ではバクテリアと異なり、ゲノム DNA はヒストンタンパク質に巻き付いたヌクレオソームを基本単位としたクロマチン構造として細胞核内に収納されています。そのため、真核生物において DNA の諸反応が、クロマチン上でどのように行われているのかという疑問を常々抱いていました。そこで、クロマチン上でゲノム DNA 制御機構を理解するために、米国での博士研究員の時代にクロマチンの試験管内再構成法の確立研究をスタートしました。真核生物の研究においても、長い間、ゲノム DNA 上で機能するタンパク質の解析には裸の DNA が基質として用いられてきましたが、クロマチン再構成法の確立により細胞核内環境に近い状態での解析が可能となり、ゲノム制御機構の理解が飛躍的に進んでいます。

### 現在取り組んでいて特に関心のある研究

真核生物における細胞核内のクロマチン構造は、非常に多様性に富んでいて、その構造多様性が転写をはじめとしたゲノム DNA の機能発現制御に極めて重要です。このクロマチンの構造多様性こそが DNA 配列によらないエピジェネティクスの本質であると考えられます。エピジェネティクス制御の破綻は、がん、メタボリックシンドローム、神経疾患などの原因となるため、エピジェネティクス制御の理解は、関連疾患の分子機序解明に非常に重要です。これまでの研究で、疾患細胞におけるクロマチンの核内配置、エピゲノム状態、クロマチンの凝集度などについて異常があることが報告されています。さらに近年、感染症防御にもクロマチンが重要な機能を果たすことが明らかになってきました。このような疾患の原因となる異常なクロマチン状態を高い解像度で明らかにすることが、それを標的とした創薬研究に発展し、今後のエピジェネティクス創薬研究の礎となると期待しています。

この課題を支援しています



名古屋大学 大学院工学研究科  
生命分子工学専攻 准教授

はやし ごうすけ  
**林 剛介** 先生  
Hayashi Gosuke

京都大学 (修士まで) → 大阪大学 (博士) → 東京大学・ポスドク大学 (ポスドク) → 東京大学 (助教) → 名古屋大学 (現職)。  
タンパク質の精巧さに心打たれつつ、タンパク質を超える分子の創成を目指している。研究室内テニス・カラオケ部顧問。

### 今まで主に取り組んできた研究

学生時代最初のテーマは、「鏡像 DNA の化学合成と遺伝子検査技術への応用」でした。DNA の 2 重らせん構造はキラル (鏡に写した構造と重なり合わない性質) であり、なぜ天然の DNA は右巻きなんだろうか? などと想像を膨らませながら、左巻き DNA を 15 段階以上の合成ステップを経て合成しました。合成した鏡像 DNA は、PCR でポリメラーゼのテンプレートとして働かないことがわかったので、PCR 後に一本鎖のタグとして使えることがわかりました。この PCR 法を L-DNA-tagged PCR (LT-PCR) と名付け、一塩基多型の新たな検出法を確立しました。

博士課程からは、リボスイッチ (RNA に低分子が結合することで転写や翻訳が制御される生命現象) に魅了され、「光で可逆的に結合 / 解離を制御できる RNA アプタマーを作れば光で遺伝子発現を制御できるリボスイッチが作れるのでは?」と思い立ち、研究をスタートさせました。光で構造を変化させるアゾベンゼン骨格に着目し、シス体には結合せず、トランス体のみ結合する RNA アプタマーを取得することで、RNA アプタマーとリガンド間の相互作用を光で制御することに成功しました。その後アプタマー配列を mRNA に組み込みましたが、残念ながら人工リボスイッチを作ることは叶いませんでした (生命現象を人工的に作り出す難しさを実感)。しかし、人工リボスイッチ研究を進める過程で無細胞翻訳系を扱う中、偶然にもアンチセンス核酸が翻訳を活性化する新たなメカニズムを発見することができました。ポスドク時代は合成生物学に興味をもち、20 種類のアミノ酸ではない非天然アミノ酸をコードする「第 2 の遺伝暗号表」を作製すべく、リボソームと tRNA 間の相互作用に直交性をもたせた人工翻訳系の開発を行いました。tRNA の 3' 末端はどんな生物でも ...,CCA-3'

という共通配列をもっており、rRNA の核酸塩基と塩基対を形成しますが、この塩基対をスワッピングすることで、天然の翻訳系とは直交性をもつ「人工翻訳系」を試験管内で作製することに成功しました。

助教時代からは、本支援での基盤技術である「タンパク質化学合成」の研究をスタートし、ヒストンコード仮説の解明を目指し、修飾ヒストンの化学合成を行ってきました。しかし、タンパク質を実際に化学合成してみると、まだまだ合成技術が未熟であることに気づきました。そこで、この 10 年ほどは、タンパク質化学合成法の技術開発をメインテーマとして研究を進めており、多数のペプチドを連続的に繋げるワンポットペプチド連結技術や DNA などの核酸を足場として低濃度でペプチドを連結する技術、ペプチド連結に不可欠なチオエステル構造の合成法、などを開発しました。

### 現在の取り組み、特に関心のある分野・研究

現在は、タンパク質化学合成法で作製可能な分子として、本支援で提供しているような「翻訳後修飾タンパク質」だけではなく、さらに多様な非タンパク質性アミノ酸を構成単位として有する「プロテオミメティクス」と呼ばれる、タンパク質を構造的・機能的に超えるような人工分子の創製に関心をもって研究を進めています。具体的には、IgG 抗体の 1/10 程度の大きさをもつ人工抗体「モノボディ」の取得技術とタンパク質化学合成技術を組み合わせて、D-アミノ酸から構成される「鏡像モノボディ」の開発に成功しており、今後新たな創薬モダリティとしての機能評価を行っていかようと考えています。