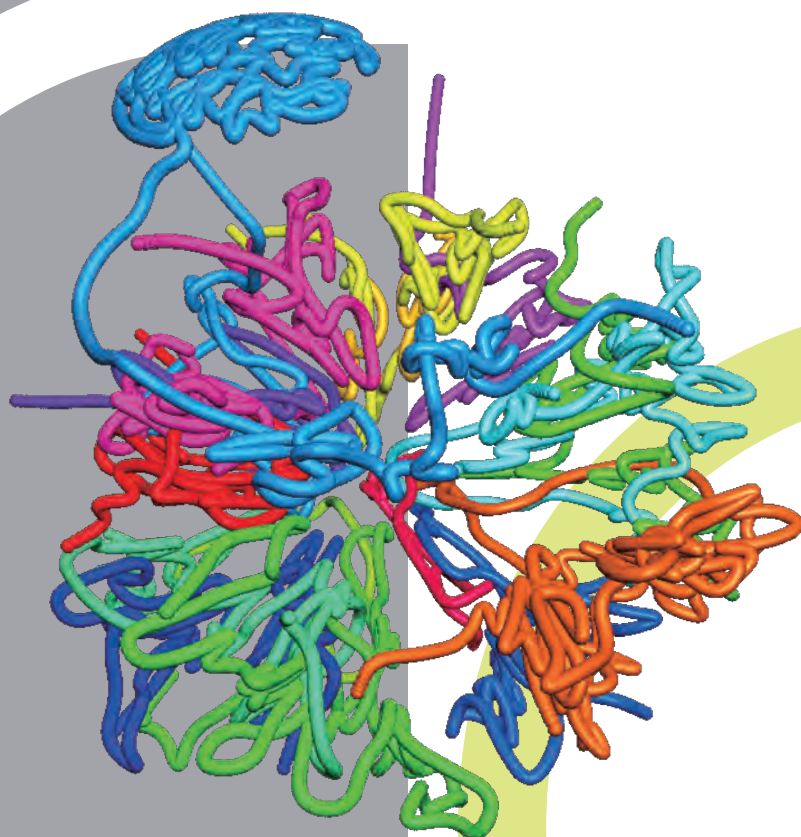


核内クロマチン・ライブダイナミクスの
数理研究拠点形成

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
生命動態システム科学推進拠点事業

RcMcD

Research Center for the Mathematics
on Chromatin Live Dynamics



広島大学 核内クロマチン・ライブダイナミクスの数理解析研究拠点形成 (略称：クロマチン動態数理解析研究拠点)

拠点研究の目的

生命現象を分子レベルで理解することを目的とした分子生物学は、生命現象の理解を大きく進めた。特に、遺伝情報をエンコードする DNA 上での遺伝情報発現（転写）制御は分子生物学の中心課題として研究が進められた。DNA はヒストンタンパク質に巻き取られたヌクレオソームという構造を単位として細胞核内に収納されている。近年では、ヌクレオソーム中の DNA 転写制御に関わる多様なタンパク質が同定されてきた。また、そのタンパク質群がヌクレオソームを構成するヒストンタンパク質に対する化学修飾を介してヌクレオソーム構造を変化させることで、協調的に転写制御する機構が明らかにされた。分子生物学は、DNA 上で複数のタンパク質分子が協働して制御する機構を分子科学として理解できることを示した。

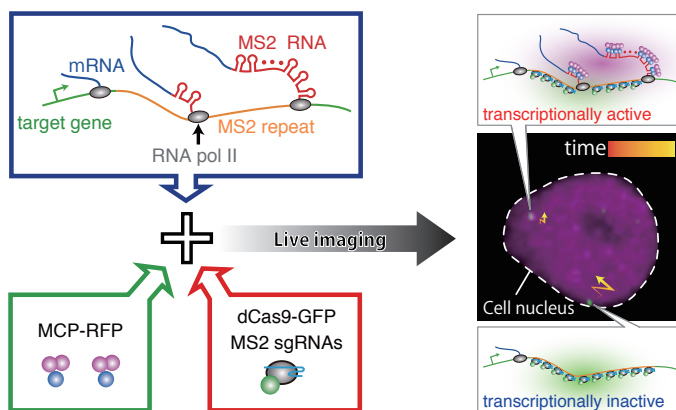
分子生物学は、ヌクレオソーム上での遺伝情報制御機構を分子レベルで解明することに成功したが、ヌクレオソームが高度に集密化した高次構造体であるクロマチンレベルでの制御機構についてはほとんど明らかにしていない。顕微鏡観察技術の進歩は、核内にあるクロマチンが、ダイナミックに揺動する高次構造体であることを明らかにした。さらに、全ゲノム配列情報をつかった分子生物学的手法 (chromatin conformation capture 法等) により、核内クロマチン構造の立体構造が明らかにされ、さらに核内における遺伝情報制御にはクロマチン高次構造が持つダイナミクス（動態）が密接に関係することが示されてきている。分子の構造、機能、反応性等を系統的に記述する分子科学は、ヌクレオソーム上でのタンパク質の動きを分子の言葉で記述し、その原理を解明する事を可能とした。しかし、核内での高次構造体であるクロマチン構造・動態を統一的に記述する適切な理論体系が確立していないために、次々と観測される実験情報から一般化したクロマチン動態と機能制御機構との相関を導出することが困難になっている。クロマチン動態がどのように制御されて、いかにして遺伝情報調節に関わるかを統一的に記述する理論的枠組みを構築することが求められている。

本研究拠点では、実験により観測される様々なクロマチン動態を数理科学的に解析することにより、クロマチン動態の物理学的記述法を確立する。各論的な観測データの解釈に終わることなく、クロマチンの構造・動態により規定される核内遺伝情報制御機構を統一的に説明する理論的枠組みを構築する研究を目指す。

本研究拠点における研究は、細胞生物学・分子生物学を主たる専門とする実験系の研究者と、計測データをもとに数理モデルの構築、それに基づいた物理的機構の解析を進める数理科学系の研究者との緊密な連携による融合領域研究である。広島大学大学院理学研究科数理分子生命理学専攻は、10 年以上にわたり、数理科学・生命科学の融合領域における教育・研究を実践してきた。本専攻で培ってきた融合領域研究における経験を生かして、クロマチン動態を対象とする新しい融合研究分野の構築と共に、この領域で活躍する融合領域研究者の人材育成を行う。

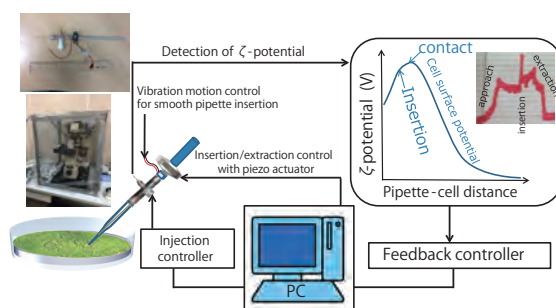
ROLEX システムを利用した特定遺伝子の核内位置および転写の同時ライブイメージング

Simultaneous live imaging of the transcription and nuclear position of specific genes using Real-time Observation of Localization and EXpression (ROLEX) system



Ochiai H., Sugawara T., Yamamoto T., Nucleic Acids Res. 43, e127 (2015).

細胞-ピペット間距離を検知して制御するインジェクションプローブの開発 Schematic diagram of developing cell injection system



Takami T., Hyomen Kagaku (in Japanese), 36, 637-643 (2015).

研究拠点の活動内容

本研究拠点では、専門の異なる拠点研究者間での議論を最も重視しており、週1回は全メンバーが集まり、研究進捗報告、注目すべき研究論文紹介などを行い、クロマチン動態数理研究という共通のテーマに向けて研究者間の専門性に応じた研究の興味、将来構想を自由に議論している。本研究拠点では、異分野の研究者の能力を結集してこそできる研究を実現するため、拠点メンバー全員が協力して進める体制を作っている。

RcMcD 国際シンポジウム

本研究拠点で進める研究成果の報告と、クロマチン動態数理研究関係者の交流を目的として、年に一度、国際シンポジウムを開催する。クロマチン構造・動態解析で先端的な研究を進める国内外の研究者に加え、数理科学分野で著名な研究者を招待してクロマチン動態数理科学研究に向けた情報交換を行う。クロマチン研究者と数理科学研究者が集い議論する国際会議は例がなく、新たな研究分野の構築を目指す本研究拠点事業の中では重要な意味を持つ会議である。第3回の企画として、核内4次元（時空間）構造研究を先導する研究者によるThe 4D Nucleome 2014ワークショップを招致・開催したのを機に、同分野の研究交流を推進する「国際ヌクレオームコンソーシアム」の構築にも参画している。

RcMcD 融合研究セミナー（招待講演）

国内外の関連分野の研究者を招待し、拠点研究者と緊密な議論と意見交換を行う。クロマチン研究者のみならず、クロマチンの研究者ではないが、クロマチン動態数理研究に基礎的アイデアを提供するような数理科学研究を専門とする研究者、クロマチン研究に応用できる技術開発・装置開発を進める化学系の研究者など、領域融合研究の推進を目的として多様な分野の研究者を招待している。年に約10名の講演者を招待する。拠点メンバーのみならず、それ以外の研究者・学生にも公開している。

夏季合宿研究会

拠点運営の中核として支える理学研究科数理分子生命理学専攻と合同で合宿形式の研究会を開催する。同専攻の大学院生は全員参加し、教員・大学院生の研究成果報告とともに、拠点研究者も研究成果を報告する。この研究会には、数理分子生命理学専攻が単位互換協定を結ぶ明治大学・龍谷大学の数理科学系教員・研究者・大学院生も多く参加し、多様な価値観と研究手法による融合領域研究の魅力を大学院生に啓蒙するのみならず、研究者の新たな研究展開のための議論の場となっている。



The 4D Nucleome 2014 の模様（2014年12月）



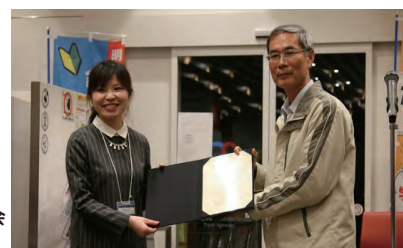
サマースクールの模様（2015年9月）

国際サマースクール

さらに、生命動態研究に携わる次世代の研究者養成と国際研究交流を推進するため、平成27年度より、生物学・物理学などを専門とする国内外の学部生・大学院生を対象とした国際サマースクールを開催している。異分野の研究者が集まる拠点の特徴を活かし、クロマチン動態研究にまつわる数理的背景から実践的技法までを縦断するプログラムを、若手研究者が中心となって企画するのが特徴である。少人数のグループに分かれての実習の後、最終日には英語で成果発表を行う。

博士課程後期学生研究支援事業（「提案型研究」支援事業）

融合研究領域を担う次世代の研究者を育成する目的で、理学研究科・先端物質科学研究科・原爆放射線医科学研究所の博士課程後期学生を対象として、融合研究を促進するための研究費の一部支援を行っている。研究費支援を希望する博士課程後期学生は、研究費申請書を英語で作成し、拠点研究者による審査を経て採択が決定される。学生が一人で進める融合領域研究に対して年間30万円を上限に、5名程度の大学院生の研究費を支援する。採択された学生は、上記の夏季合宿研究会にて進捗状況を報告し、年度末には支援を受けた1年間の研究成果を英語で発表する。



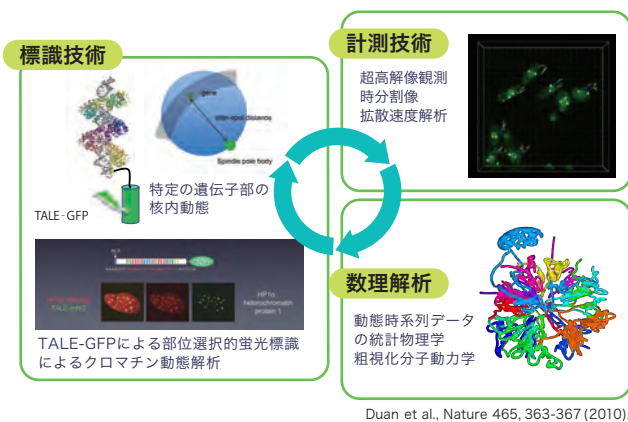
第6回日台学生交流会
（2015年2月）

研究拠点の運営体制

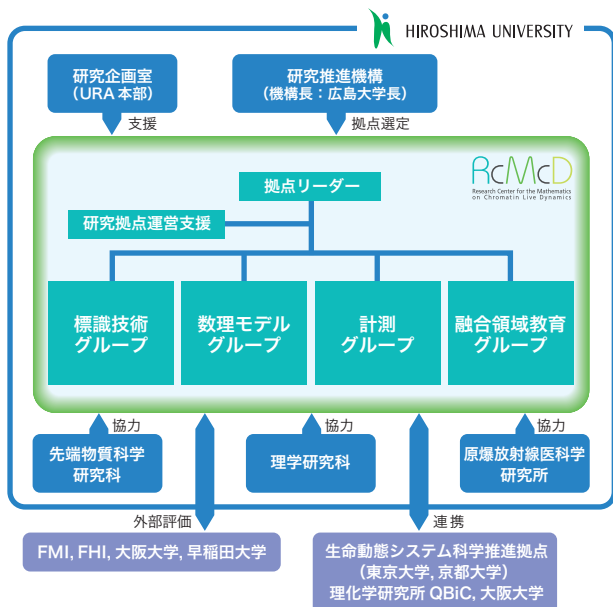
本研究拠点では、3つの研究課題を進める。

- クロマチン上の特定の部位を蛍光標識する技術の開発
- クロマチン動態を観測する技術の開発
- クロマチン動態の数理科学的解析

本研究拠点専属の特任教員を中心として、理学研究科数理分子生命理学専攻・化学専攻・原爆放射線医科学研究所・先端物質科学研究科の拠点メンバーとの協力により研究を進める。本研究拠点研究者は、同じ研究スペースで研究を進め、それぞれの専門を超えた共同研究を実施する中で、融合研究領域研究者としての知見と技術を養う。



Duan et al., Nature 465, 363-367 (2010).



クロマチン動態数理研究拠点の運営体制

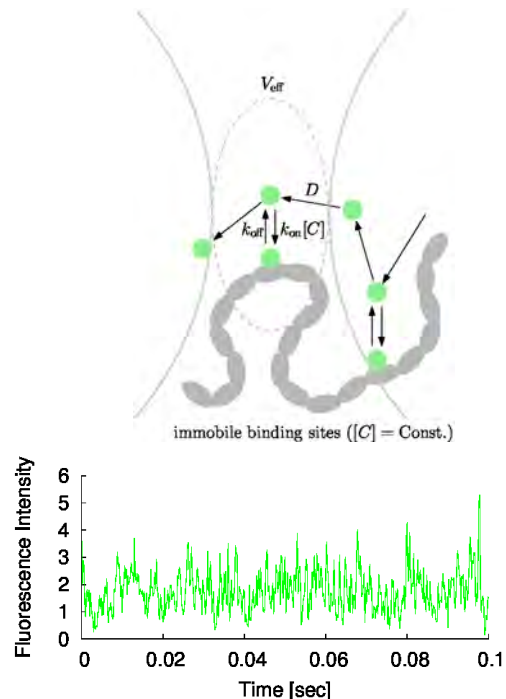
理学研究科数理分子生命理学専攻を基幹組織として、複数の部局のグループとの密接な協力のもとに運営している。平成25年度「広島大学研究拠点(自立ステージ)」に選定された。

研究拠点のミッション

本研究拠点では、クロマチン動態の数理科学研究の実践を通して、新たな融合研究分野を構築すること、また、その研究を将来展開できる人材を育成することを目的とする。これまでの生命科学研究は、要素還元的に特定の生命現象を担う分子を同定し、その分子間の相互作用を解析する中からボトムアップ的に全体像を捉えるアプローチをとる。しかし、この方向の研究だけでは限界があることも長く指摘されている。本研究拠点では数理科学的にクロマチン動態制御の原理を解明することで、トップダウン的なアプローチによる生命科学研究を通してボトムアップ型アプローチでは捉えきれない概念を構築する。双方の研究の交差するところに新たな遺伝情報制御研究の進展が期待できる。

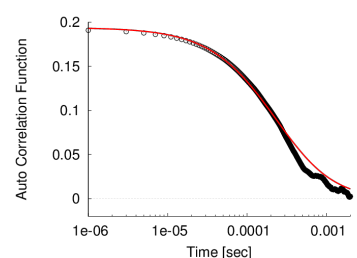
クロマチンに結合反応するタンパク質システムの反応拡散モデル

$$\frac{\partial C_i(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = D \nabla^2 C_i(\mathbf{r}, t) + \sum_j k_{ij} C_j(\mathbf{r}, t)$$



蛍光相関分光法 (FCS) によるクロマチン結合タンパク質の動態解析の概念図と粗視化モデルにおけるFCS解析

Schematic illustration of the analysis of labeled proteins, diffusing and binding to chromatin, by means of fluorescence correlation spectroscopy (FCS), and an FCS simulation of coarse-grained molecular dynamics.



拠点メンバー 一覧

楯 真一（代表研究者・MLS）
Shin-ichi Tate (Director, MLS)

平成 28 年 4 月

標識技術グループ	数理モデルグループ	計測グループ
Fluorescence Labeling group	Mathematical Modeling group	Microscopic Imaging group
山本 卓（グループリーダー・MLS） Takashi Yamamoto (GL, MLS) 坂本 尚昭（MLS） Naoaki Sakamoto (MLS) <事業協力者> 井出 博（MLS） Hiroshi Ide (MLS) 坂本 敦（MLS） Atsushi Sakamoto (MLS) 田原 栄俊（BHS） Hidetoshi Tahara (BHS) 島田 裕士（MLS） Hiroshi Shimada (MLS) ※落合 博は平成 27 年 10 月より 科学技術振興機構さきがけ研究者(専任)に 移籍しました。 Dr. Hiroshi Ochiai became a PRESTO Researcher (JST) on October 1, 2015.	西森 拓（グループリーダー・MLS） Hiraku Nishimori (GL, MLS) 小林 亮（MLS） Ryo Kobayashi (MLS) 栗津 暁紀（MLS） Akinori Awazu (MLS) <拠点研究者> 富樫 祐一（特任准教授） Yuichi Togashi 菅原 武志（特任助教） Takeshi Sugawara 新海 創也（特任助教） Soya Shinkai 中川 正基（特任助教） Masaki Nakagawa 難波 利典（特任助教） Toshinori Namba <事業協力者> 中田 聡（MLS） Satoshi Nakata (MLS) 相田 美砂子（CHM） Misako Aida (CHM) 田中 純子（BHS） Junko Tanaka (BHS) 李 聖林（MLS） S. Seirin Lee (MLS) ホルガー フレクシグ（MLS） Holger Flechsig (MLS)	楯 真一（グループリーダー・MLS） Shin-ichi Tate (GL, MLS) 田代 聡（RIRBM） Satoshi Tashiro (RIRBM) 灰野 岳晴（CHM） Takeharu Haino (CHM) 上野 勝（ADSM） Masaru Ueno (ADSM) 堀越 保則（RIRBM） Yasunori Horikoshi (RIRBM) <拠点研究者> 栃尾 尚哉（特任准教授） Naoya Tochio 上脇 隼一（研究員） Jun-ichi Uewaki 加治木 泰範（研究員） Yasunori Kajiki 王 静（研究員） Jing Wang 佐井田 栞（研究補助員） Shiori Saida ※高見知秀は平成 27 年 4 月より 工学院大学（教授）に異動いたしました。 Dr. Tomohide Takami moved to Kogakuin University as a professor on April 1, 2015.

融合領域教育 Interdisciplinary Education

ベラ イネス リヒテル（特任助教）
Vera Ines Richter

<事業協力者>

泉 俊輔（MLS）
Shunsuke Izumi (MLS)

研究拠点運営支援 Management Support Staff

畑 真由美（URA）
Mayumi Hata (URA)

磯部 靖博（RPO, URA）
Yasuhiro Isobe (RPO, URA)

島田 文子（事務員）
Fumiko Shimada (Secretary)

江端 克俊（RPO, URA）
Katsutoshi Ebata (RPO, URA)

MLS: 理学研究科 数理分子生命理学専攻
Department of Mathematical and Life Sciences, Graduate School of Science

CHM: 理学研究科 化学専攻
Department of Chemistry, Graduate School of Science

BHS: 医歯薬保健学研究科
Graduate School of Biomedical and Health Sciences

ADSM: 先端物質科学研究科
Graduate School of Advanced Sciences of Matter

RIRBM: 原爆放射線医科学研究所
Research Institute for Radiation Biology and Medicine

RPO: 研究企画室
Research Planning Office

客員教授 Visiting Professor

アレクサンダー S. ミハイロフ（Fritz Haber Institute）
Alexander S. Mikhailov (Fritz Haber Institute)

外部評価委員 Advisory Board

平岡 泰（大阪大学）
Yasushi Hiraoka (Osaka University)

胡桃坂 仁志（早稲田大学）
Hitoshi Kurumizaka (Waseda University)

www.mls.sci.hiroshima-u.ac.jp/chrom

RcMCD
Research Center for the Mathematics
on Chromatin Live Dynamics

広島大学

広島大学クロマチン動態数理研究拠点
〒739-8530 東広島市鏡山 1-3-1 先端科学総合研究棟 402-S(4)
TEL / FAX : 082-424-7898 E-mail : rcgcd@hiroshima-u.ac.jp