



白髭 克彦 教授
Professor Katsuhiko SHIRAHIGE

研究分野：ゲノム機能解析

研究内容：生命のプラットフォームとも言える染色体 (DNAと数千、数百のタンパクから構成される機能複合体) の果たす様々な機能が、どのように分子レベルで連携し、統合されているのか、その実態をゲノム学的な手法 (網羅的手法) により明らかにすることを目指しています。

1994年4月 日本学術振興会特別研究員
1995年4月 奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス科 助手
2001年4月 理化学研究所ゲノム科学総合研究センター 研究員
2002年4月 理化学研究所ゲノム科学総合研究センター上級研究員

2004年3月 東京工業大学バイオ研究基盤支援総合センター 遺伝子実験分野 助教授
2007年6月 東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授
2010年2月~現在 東京大学 分子細胞生物学研究所 エピゲノム疾患研究センター ゲノム情報解析研究分野 教授

タンパク動態地図から知る生命機能

染色体は生命のプラットフォーム

生物の生存・増殖のためには染色体 (= 遺伝情報) が子孫細胞へ間違いなく受け継がれてゆくことが不可欠です。生命はこの目的のために染色体を複製し、生じた損傷を修復、倍加した染色体を子孫細胞へと分配する分子機構を生み出してきました。染色体は遺伝情報の発現の場であるとともに、これら遺伝情報維持に関与する数百のタンパク質因子が活動する場でもあります。癌化や老化を含む種々の病気は染色体の機能不全によって生じていると考えられていますが、その原因を理解する為には、個々のタンパクが染色体のどこで、いつ、どのように機能しているのか、その動態を詳細に調べ、染色体全体としての機能にそのタンパクがどのように寄与しているのかを知る必要があります。

ゲノム技術の発展と染色体研究

このようなタンパクの動態を塩基レベルの解像度で調べ、タンパク動態地図を作製することが可能になってきたのは、ここ10年の間の出来事です。特に過去4年の間に猛烈なスピードで技術革新が進んだ「次世代DNAシーケンサー」により、染色体研究も大きく様変わりしました。この大量並列型シーケンサーは一週間でヒト20人分に匹敵する塩基配列を読み取ることが出来る訳ですが、この装置とChIP法(chromatin immunoprecipitation、目的のタンパクが結合しているDNAを単離する方法)を組み合わせる (ChIP-seq法) ことにより、ヒトのような巨大で複雑な塩基配列を持つ染色体でも正確に感度よくタンパク質の動態を測定できることが分かってきました。

動態地図から探る生命機能

我々は、この手法を用いて200を超える染色体維持に関わるタンパクが染色体のどこで機能しているか、その働く場所は様々な生理的变化に伴いどのように変動するか、という動態を明らかにしてきました。染色体上で機能している現場を直に可視化することで、それぞれの因子が果たしている役割の本質に肉薄することができ、また、様々なタンパクの結合プロファイルと比較することで、これまで予想されていなかった新たなタンパクの機能、制御システムを見つけることが出来ています。私たちが動態地図の作成を通して見つけたタンパクの新たな機能を例に、染色体機能の連携について話をしたいと思います。

図1 染色体は生命のプラットフォームである。この分子は、遺伝情報の発現、複製、修復、分配、組換え等、生命が維持、継承される為の様々な機能を担っている。

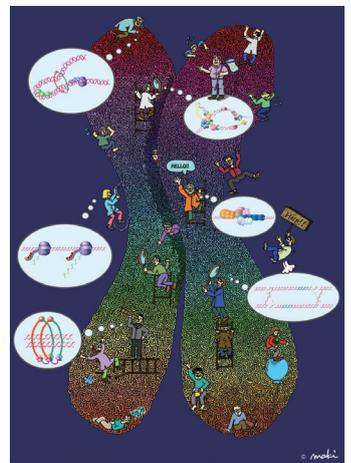
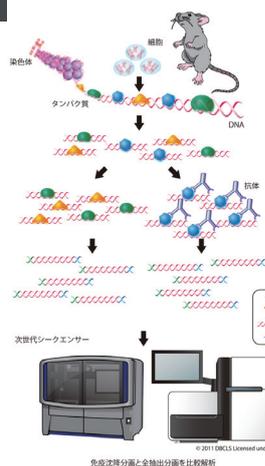


図2



次世代DNAシーケンサーによるタンパク結合プロファイル解析。細胞を架橋剤で処理することで、タンパクとタンパクが結合しているDNAを架橋することが出来る。結合位置を知りたいタンパクに対する抗体を使って、この結合DNAを精製し、次世代シーケンサーで解読する。解読した1億種類にも及ぶタンパク結合DNAがゲノムのどの部分に由来するかを調べることで、タンパクの位置情報が判明する。

図3

ChIP-seq法を用いて決定した、ヒトゲノム上でのコヒーシタンパクの配置。アセチル化修飾を受けたコヒーシタンパクは遺伝子の3'側に集まること解る。

