

平成 29 年 3 月 24 日

理研科学者会議議長
東 俊行 殿

古関明彦主任研究員 研究業績レビュー報告

委員 古久保哲朗*1
白髭 克彦*2
白須 賢*3
小倉淳郎
加藤 忠史
染谷隆夫
吉田稔

*1 横浜市立大学大学院生命医科学研究科・教授

*2 東京大学分子細胞生物学研究所・教授

*3 とりまとめ役

古関明彦主任研究員のメインテーマは、ポリコム群複合体の哺乳類における機能の解明である。ポリコムは細胞の分化、発生や癌化における転写制御（異常）に非常に重要な役割を持つタンパク質群であり高等真核生物では高度に保存されている。超巨大タンパク質複合体を形成し、発生に関わる多数の鍵転写因子 (key transcriptional regulator) の発現を制御することから、その機能解析は、生命科学における最重要課題の一つとして位置付けられている。古関主任研究員はマウスの分子遺伝学、発生工学を駆使してポリコム複合体の構成成分の機能解析を進めていった。マウスを用いた発生遺伝学研究は、長い時間と大きな予算を必要とするために、短期決戦型が幅を利かせている現代の分子生物学の世界では不利である。しかし、従来および最新のマウス発生遺伝学と細胞生化学的手法、さらには核内構造のイメージングなどさまざまな手法を効果的に組み合わせることにより、粘り強く、信頼できるデータを積み上げることに成功している。その結果、エピジェネティクスの根幹であるポリコムの基本的機能の解明という大きな研究目標を達成した。

具体的には、ポリコム複合体 PRC1 の構成因子の機能解析から、PRC1 がそのヒストン H2A のモノユビキチン化を介してホメオティック遺伝子群の発現抑制の維持や幹細

胞の多能性の維持に必須であることを明らかにした。また、典型的な PRC1 だけでなく、ユニークな構成成分のドメイン機能を調査することによって異型 PRC1 の機能を次々と明らかにし、ポリコム群を介したエピジェネティクス制御の多様性を明らかにした。この発見の重要なポイントは、PRC 変異体の各構成成分の相互因子を同定することにより、遺伝子発現や複製制御等の重要な細胞機能に結びつけているという点である。非常に独創的で学際的な研究であり、生命科学全体に与えた影響は極めて大きい。さらに、X 染色体不活化の分子機構やエピゲノム情報がどのように DNA 複製時に複製されるかという基礎の基礎とも言うべき問題にも取り組んでおり、ポリコム群複合体の多様性および可塑性の研究を通じて、発生エピジェネティクス制御の全体像を理解するという大きなゴールに向かって邁進している。その他、iPS 細胞由来のヒト NKT 細胞を用いた癌治療技術の開発（応用研究）においても有用な知見が得られている。戦略的にも戦術的にも優れた研究計画によって得られた研究成果は、その量および質ともに世界的にトップレベルであると言える。

研究室は、人員、予算とも大きな規模で運営されている。基礎的な課題に長期的に取り組む研究スタイルではあるが、研究員はそれぞれ適度なタイミングで栄転、転出しており、研究員のキャリアパス形成において優れたリーダーシップを発揮した。また研究室だけでなく、Young Chief Investigator Program のアドバイザーなどを通じてのセンターの若手人材育成にも貢献している。研究費の獲得では、古関主任のみならず、多くの研究員が代表で競争的資金に採択されていることは高く評価される。全体として獲得資金も潤沢に得られており、非の打ち所のない研究室運営がなされていると結論した。また、センターミッションとして重要な課題である NKT 細胞のリプログラミングを用いた癌治療法開発でも中核的な役割を担っている。一方で、動物飼育を業務とする動物管理グループをも統括しており、外から見えにくい業務が多いところが懸念材料でもあるが、その業務を通じたセンターに対する貢献は極めて大きい。また、AMED プロジェクトの一環として、最近所内に立ち上げた細胞培養加工施設の責任者も務めている。さらに、統合生命医科学研究センターの副センター長、科学者会議副議長として優れたマネジメント能力を示し、CDB 運営会議メンバー、BRC サーチ委員会メンバー等の所内業務をこなしている。見事なまでに研究活動との両立がはかられており、まさに理研にとって不可欠な人材であると高く評価する。

以上