

## 二国間交流事業 共同研究報告書

令和6年4月9日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]  
大学共同利用機関法人自然科学研究機構 生命創  
成探究センター  
[職・氏名]  
教授・加藤 晃一  
[課題番号]  
JPJSBP 120218819

1. 事業名 相手国: 韓国 (振興会対応機関: NRF)との共同研究

2. 研究課題名

(和文) ヌクレオソームダイナミクスに関わる ATPase の動的構造解析(英文) Structural and dynamic study on ATPases involved in nucleosome dynamics3. 共同研究実施期間 令和3年4月1日～令和6年3月31日(3年ヶ月)【延長前】 令和3年4月1日～令和5年3月31日(2年ヶ月)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

Korea Advanced Institute of Science and Technology・  
Associate Professor・Song Ji-Joon

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額	2,280,000 円
内訳	
1年度目執行経費	1,140,000 円
2年度目執行経費	1,140,000 円
3年度目執行経費	- 円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	7名
相手国側参加者等	11名

\* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	0	0	0(0)
2年度目	5	0	0(0)
3年度目	0	0	9(0)

\* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣:委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。  
受入:相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

## 8. 研究交流の概要・成果等

### (1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

本提案研究の目的は、クライオ電子顕微鏡 (EM) および高速原子間力顕微鏡 (AFM) を用いて ATPase の立体構造とダイナミクスを明らかにし、ヌクレオソーム複合体形成の制御に関わる AAA-ATPase の分子機構を解明することであった。特に、ATP 依存性ヒストンシャペロンであり癌の主要な標的として知られるヒト ATAD2 の立体構造とダイナミクスを明らかにし、ヒストン認識の分子機構を解明することを目標とした。研究開始当初は、AAA-ATPase のヒストン認識の分子機構を解明するため、ヒト ATAD2 の分裂酵母ホモログである Abo1 および出芽酵母ホモログである Yta7 に着目し、それらの構造変化およびヒストンとの相互作用観察を進めた。Yta7 を Abo1 と同様にアミノシラン処理マイカ基板で観察したところ、Abo1 と同様に 6 量体リングを形成していることを確認できた。また、Yta7 は C 末端側を上にして基板にいることがわかった。興味深いことに、Yta7 は Abo1 で見られたような ATP 存在下での構造変化がほとんど観察されず、Abo1 に比べて構造変化の頻度が著しく低下していることがわかった。さらに、こうして得られた知見に基づき、Abo1 と逆の機能を持つことが推測されていたヒト ATAD2 にも研究を展開し、ATAD2 の構造変化と ATPase の発火パターンの相関について明らかにすることができた。相手国側の Song 博士のグループでは、AAA-ATPase の高分解能の立体構造をクライオ EM を用いて明らかにするとともに、クライオ EM 構造に基づいた生化学的アプローチを展開した。一方、日本側の我々のグループは、高速 AFM を用いて AAA-ATPase の動態変化を詳細に解析した。両グループの強みを活かした研究を行うことにより、AAA-ATPase によるヒストン認識の分子メカニズムの解明に取り組み、論文成果につなげることができた。

令和 3 年度は新型コロナウイルスの感染症拡大に伴い、直接的な往来による研究交流はできなかったものの、セミリモートによる共同利用研究により、Abo1、Yta7 ならびに ATAD2 の高速 AFM 実験を実施した。定期的にオンラインミーティングを行いながら研究を進めることができた。令和 4 年度は、日本側の研究者 5 名が韓国に渡航し、韓国側の研究者と研究交流を行った。シンポジウムを開催し、お互いの研究成果に関する情報を共有し、本提案研究を推進するための詳細かつ緊密な打ち合わせを行った。令和 5 年度は、韓国側から研究者および博士課程学生が日本に訪れ、日本側の研究者、博士研究員および学部生・大学院生と研究交流を行った。合同セミナーを企画し、学生にも口頭発表の機会を与えるとともに、お互いの研究成果について活発な議論を行った。さらに令和 5 年度には、韓国側の Song 博士が所属する College of Life Science and Bioengineering、KAIST (韓国科学技術院)と新たに学術交流協定を締結し、韓国にてキックオフのミニシンポジウムを開催するに至った。本事業が掲げる「二国間研究チームの持続的ネットワーク形成」を達成することができた。

### (2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

令和 3 年より本事業を通じて国際交流を行い、共同研究を継続した結果、令和 5 年度 (最終年度) には、ヒト ATAD2 の動態計測を行い、韓国側のクライオ EM 解析の結果と併せて共著論文の発表に結実することができた (Carol Cho, Christian Ganser, Takayuki Uchihashi, Koichi Kato & Ji-Joon Song\*, "Structure of the human ATAD2 AAA+ histone chaperone reveals mechanism of regulation and inter-subunit communication", *Communications Biology* 6, Article number: 993 (2023). DOI: 10.1038/s42003-023-05373-1)。

本提案研究が対象とした ATAD2 は、ATP を必要とする特殊なヒストンシャペロンであり、がん治療の主要なターゲットの 1 つである。ATAD2 のプロモドメインを標的にした抗がん剤の開発が進められ

ているが、ATAD2の全体構造やヒストン認識に関する知見は得られていなかった。本研究では、クライオEM解析によりATAD2の精密構造解析を行い、ATPが結合した状態での構造を3.1Åの分解能で得ることに成功した。その結果、ATP結合状態のATAD2の構造は、中央の孔でペプチド基質を結合する浅い6量体らせん構造であり、このらせん構造はN末端のリンカードメイン(LD)によってロックされており、LDがシームサブユニットの間に入り込むことで、ATP依存的なAAA+環の対称性の破れが制限されていることがわかった。一方、ATAD2-ヒストンH3/H4複合体の構造では、LDはシームから外れており、H3/H4結合がLDをアロステリックに解放することによってAAA+スパイラルのロックを解除していることが示唆された。さらに、高速AFM解析により、ヒストンH3/H4がATAD2のコンフォメーション変化を引き起こす可能性があることを示すことができた。本研究の成果は、ATAD2の独自のヌクレオソーム複合体形成の制御機構を提唱し、新しい阻害剤の開発に向けた動的構造基盤を提供するものである。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

- 論文成果

Carol Cho, Christian Ganser, Takayuki Uchihashi, Koichi Kato & Ji-Joon Song, "Structure of the human ATAD2 AAA+ histone chaperone reveals mechanism of regulation and inter-subunit communication", *Communications Biology* 6, Article number: 993 (2023). DOI: 10.1038/s42003-023-05373-1

- 国際会議の開催

・Symposium on Frontier Research for Disease-related Proteins and 2023 Korea-Japan Joint Meeting for Molecular Sciences, January 19-21, 2023, Yonsei University, Seoul, Korea

・2024 Korea-Japan Joint Meeting for Molecular Sciences, January 31- February 2, 2024, Kyushu University, Hakata, Japan

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

本提案研究が対象としたATAD2は、ATPを必要とする特殊なヒストンシャペロンであり、がん治療の主要なターゲットの1つである。ATAD2のプロモドメインを標的にした抗がん剤の開発が進められているが、ATAD2の全体構造やヒストン認識に関する知見は得られていなかった。本研究により、ATAD2のヒストン認識に関する構造基盤を得ることに成功した。この成果は、がんに対する新しい阻害剤の開発に貢献するものと考えられる。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

本交流事業を通じて開催したシンポジウムには、日本側から若手研究者も参加し、韓国側の若手研究者や学生と有意義な議論を行った。また、日本で開催した合同セミナーにおいては、日本側および韓国側から博士研究員、博士課程学生および学部生も多数参加し、英語での口頭発表および議論を行った。こうした両国における直接的な研究交流機会を設け、大学院生および若手研究者を積極的に参加させ、早期にこのような経験を多く積ませることによって、国際的視野を持った優秀な若手研究者の育成に繋がるものと考えている。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

本研究の成果は、分裂酵母、出芽酵母、およびヒトのAAA-ATPaseがヌクレオソームのダイナミクスを制御する分子機構を理解するための構造基盤を与えるものである。さらに、本研究の成果である

ATAD2 のヒストン認識の構造基盤に基づき、悪性がんを制御するメカニズムの探究や、新たな阻害剤の開発につながることを期待される。また本研究交流を通じて、日本側(生命創成探究センター、ExCELLS)と韓国側(KAIST)が新たに学術交流協定を締結するに至っている。本事業が掲げる「二国間研究チームの持続的ネットワーク形成」を達成するとともに、今後の日韓共同研究および研究交流をより強固なものにすることが期待される。

(7)その他(上記(2)~(6)以外に得られた成果があれば記載してください)例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞など

日本側の自然科学研究機構 生命創成探究センターと韓国側の College of Life Science and Bioengineering、KAIST (韓国科学技術院)の間で学術交流協定を締結した (2023 年 1 1 月 24 日)。