ISSN 2187-3321

福島県立医科大学
総合科学教育研究センター 紀要

Volume 10　December 2021

公立大学法人 福島県立医科大学
総合科学教育研究センター

Vol. 10, 2021

目 次

論文

(総合論文) 繊毛虫 *Paramecium* 属のゲノム再編集の最近の研究動向

西山　学即　1

総合科学研究会報告

2020 年 3 月以降に開催した総合科学研究会プログラム　10

繊毛虫 *Paramecium* 属のゲノム再編集の最近の研究動向

西山　学即
福島県立医科大学医学部自然科学講座(分子細胞生物学分野)

繊毛虫は原生生物に属する単細胞多核生物であり，小核と大核の 2 種類の核を持つ個性的な生物である。有性生殖後，新大核が発生する過程で計画的な IES (Internal Eliminated Sequence)の切り出しなどの DNA の再編集を経て新大核ゲノムが形成される。この IES はトランスポゾンの特徴である末端反復配列やトランスポゼースを持つものもあり，トランスポゾンから進化し繊毛虫ゲノムに浸透していった配列であると考えられている。我々はこの IES をゾウリムシ(*Paramecium caudatum*)の *hb*－*nap-1* 遺伝子間で見出し研究を行ってきた。この総説ではこれまでに分かっている *Paramecium* 属の IES の切り出し機構及び繊毛虫で見られるその他の興味深い生命現象を紹介したい。

Received 9 November 2021, Accepted 12 November 2021, Revised 30 November 2021

1.　はじめに

原生生物界は，他の真核生物の 3 つの界である動物界，菌界，植物界よりもはるかに多様で幅広い系統分類学的位置を占めている。この界に属する生物には，高等真核生物に見られる多細胞化，有性生殖等の生存戦略のための様々な試行錯誤の跡が残され非常に興味深い。中でも，繊毛虫綱に属する生物は，大核，小核の 2 種類の核を持つ単細胞多核生物であることが特徴である。大核は無性生殖である分裂によって増殖している個体において機能する核で，その転写活性は高く，形質を発現して個体維持を担っている。これは多細胞生物の体細胞核に相当する。一方，小核は，通常転写活性がほとんどなく，有性生殖である接合後の新しい個体形成に関与する核で，多細胞生物の生殖細胞核に相当する[1] (Fig. 1)。ゾウリムシ(*Paramecium caudatum*)の有性生殖による接合は性的に成熟した後(接合後の 50-60 分裂以降)に生育環境が不良になった場合に見られる。接合時に，複相(2n)の小核が減数分裂を経た後，単相(n)の核が 4 つ形成される。内 1 つだけが選ばれ，残り 3 つは消滅してしまう。腹部の細胞口同士を接着すると単相の核(n)が細胞口へと移り，そこでさらに分裂して 2 つの配偶核(n)が作くられる。配偶核の一方は移動核(n)，もう一方は静止核(n)と呼ばれ，移動核は細胞口から出て細胞間を移動しパートナー細胞中に入りその静止核と融合し融合核(2n)を形成する[2]。この有性生殖に相当する接合によって原生生物に遺伝的

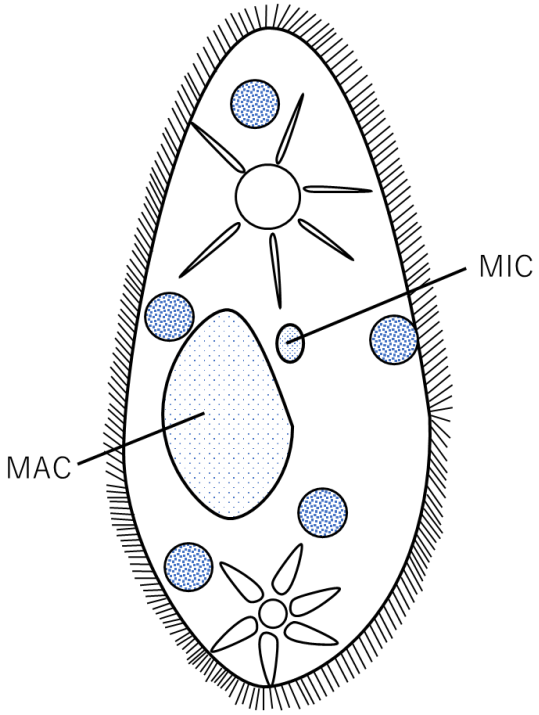

Figure 1: ゾウリムシの細胞構造
原生生物界繊毛虫綱に属する生物は，大核(MAC)，小核(MIC)の 2 種類の核を持つ単細胞多核生物であることが特徴である。大核の転写活性は高く形質を発現して個体維持を担っている。一方，小核は通常転写活性がほとんどなく，種族維持を担う。接合後，新個体が誕生する際に大核原基では DNA の断片化，DNA のスプライシングである計画的な IES (Internal Eliminated Sequence)の切り出しによる除去，テロメア配列の付加が起こり，その後 10^2～10^3 倍の遺伝子増幅が行われ，大核となる。

な多様性がもたらされる。後に大核になる核（大核原基）が分化する過程では，単に多糸染色体の形成が行なわれるわけではなく，特異的な領域での DNA の断片化，DNA のスプライシングである計画的な IES (Internal Eliminated Sequence)の切り出しによる除去(Fig. 2A)，テロメア配列の付加が行われ，その後 10^2～10^3 倍の遺伝子増幅が行われる事が知られている[1, 3, 4]。DNA のスプライシング自体は，酵母の接合型を決定するカセットモデル[5-7]，抗体生産細胞の免疫グロブリン遺伝子再構成の分子メカニズム[8, 9]，トランスポゾン[10-12]の存在など広く生物一般に渡ってみられる現象である。繊毛虫の DNA スプライシングは，一部の遺伝子領域ではなくゲノムいたるところで起こるため，下毛目(*Oxytricha* 属，*Stylonychia* 属，*Euplotes* 属)，膜口目(*Tetrahymena* 属)，毛口目(*Paramecium tetraurelia*，*P. primaurelia*)等で盛んに研究が行われている。近年その成果を纏めた繊毛虫の IES の切り出し機構に関しての総説も幾つか発表されている[1, 13, 14]。

私の所属した研究室では下等生物のヘモグロビン(hb, hemoglobin)の構造及び機能について研究を行っていた。その研究成果の 1 つとして *P. caudatum* の個性的なヘモグロビン遺伝子の構造を明らかにし，報告している[15]。その後の研究で *hb* 遺伝子下流域に *nap-1* (nucleosome assembly protein-1)が存在すること，そして *hb*, *nap-1* 遺伝子を含む多様な長さの染色体が存在することが明らかとなった。それぞれの断片の塩基配列を決定した結果，それぞれの大核ゲノム断片は全く同一の *hb*, *nap-1* 両遺伝子を持っていること，*hb*－*nap-1* 遺伝子間の塩基配列も基本的に同一であるが，その長さが異なることを示した。つまり大核断片の多様性は遺伝子間領域の長さがそれぞれ異なることにより生み出されていたのである[16]。さらに，除去配列は，AT 含量が高く，切断部位に順位反復配列を持つことから TA-IES[17]の特徴を持っていることがわかった。これらの結果から同一遺伝子を含む多様な染色体の存在は IES が不正確に切り出されることによって生じたと考えられた。なぜならすでに他の繊毛虫の新大核発生過程で遺伝子周辺領域に存在する入れ子型や択一型の IES が，選択的にあるいは様々な切り出しを受け大核の多様な構成成分を生み出していることが知られていたからである[18, 19](Fig.2A)。

2. IES の特徴

Internal Eliminated Sequence (IES) は元々小核特異的配列であるとされており，遺伝子間や遺伝子内部に分布し大核原基発生中に取り除かれてしまう配列と定義されている。その配列的な特徴としては

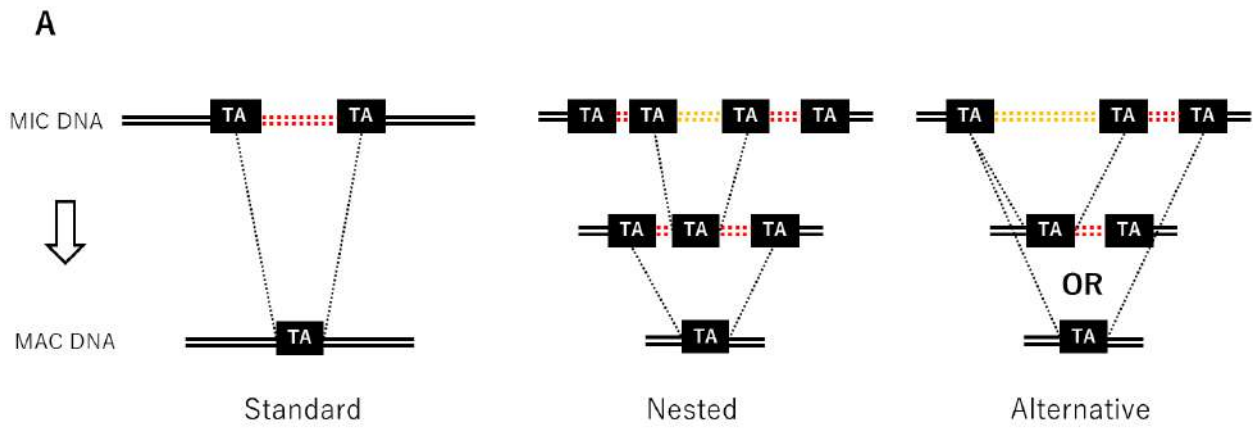

Figure 2A: IES の切り出し方（[30]より改変）

MIC DNA は小核ゲノム DNA を，MAC DNA は大核ゲノム DNA を示している。左側から Standard: 標準の IES の切り出し方，Nested: 入れ子 IES の切り出し方，および Alternative:択一 IES の切り出し方の概略図を示す。TA は反復配列の位置を，破線(赤・黄色)は IES を表している。入れ子 IES では，真ん中の概略図は切除経路の中間体を表す。択一 IES の場合では，中間体または最終産物のいずれかを表す。

AT-rich であり, IES の末端部分には順位反復配列や逆位反復配列と言った Cis-acting 配列要素が存在していることも知られている[14, 17]。さらに IES 内部配列はトランスポゾン様配列を持つものも報告されている[1]。*Paramecium* 属や *Euplotes* 属の IES は Tc/*Mariner* トランスポゾンと共通の末端配列を持つため, このトランスポゾンの系統から進化してきたものであると考えられている。これは Klobutcher らが 1997 年に提唱した IBAF モデル(invade, bloom, abdicate, and fade)として知られている[20, 21]。さらに, IES を切断するエンドヌクレアーゼ PiggyMac (pgm)もトランスポゼース PiggyBac の遺伝子構造と非常に類似している。PiggyBac は N 末領域, 中央部にアスパラギン酸を触媒残基としている DDD 触媒コア領域, C 末のシステイン豊富な領域の大きく 3 つの領域に分けられる。PiggyMac (pgm)では触媒コア領域にβストランドリッチモジュールなどの挿入が見られること, C 末に繊毛虫特異的なコイルドコイルエクステンションが付加されていること以外は PiggyBac と同じドメイン構造をとっている。そのためトランスポゼース PiggyBac から IES の切除に特化した PiggyMac (pgm)が進化してきたと考えられている[22, 23]。このことも IBAF モデルを支持している。残った Macronuclear Destined Sequence (MDS)は古典的非相同末端連結修(C-NHEJ: classical non-homologous end-joining pathway)によって連結され大核ゲノムを形成する[24]。IES の総数は繊毛虫でそれぞれであり, *Tetrahymena* 属ではおよそ 6000 か所の IES が遺伝子間領域に[25, 26], *Euplotes* 属では約 24000 か所に Tec ファミリーと呼ばれるトランスポゾン様配列が存在することが知られている[27]。また, *Oxytricha* 属では 150000 か所もの IES が遺伝子内部や遺伝子間に存在することが知られている[28, 29]。

P. tetraurelia, *P. aurelia* などのデータでは *Paramecium* 属の IES は主に遺伝子内部に, 少数が遺伝子間に存在し, 基本的に切断・結合は正確である。そして新大核発生過程で小核ゲノム(大核原基)のおよそ 28～30%が切り出される[30-34]。IES の長さは *P. aurelia* で 26～882 bp[21], *P. tetraurelia* では 25～5 kbp に及ぶことが知られている[30]。また, IES の総数は, 45000～65000 か所あると言われている[30, 35]。*P. caudatum* でも大核ゲノム解析は行われているが, 小核ゲノムの解析中であり, 正確な IES の割合・数の詳細は今のところ不明である。我々が *P.*

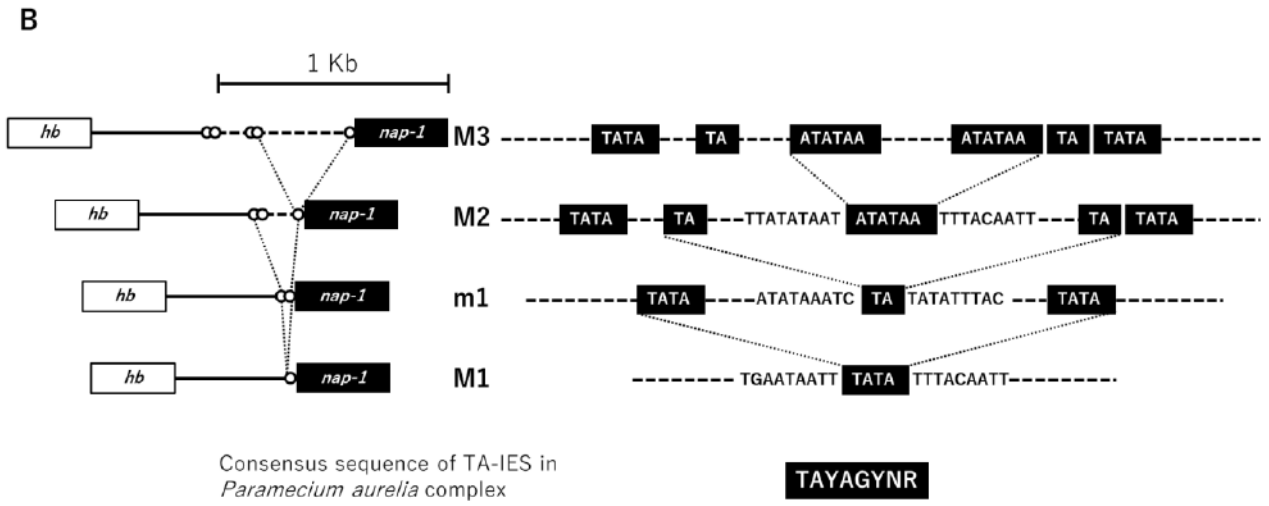

Figure 2B: *hb*－*nap-1* 遺伝子間領域で見つかった IES の切り出しパターン
左図は遺伝子間領域の実際の配列の一部を抜粋したのものである。四角で囲った配列は順位反復配列を示し, 点線は切り出し方を表している。右図は *hb* と *nap-1* 遺伝子及び遺伝子間領域の概略図を示す。M は主要大核成分を，m は微少大核成分を示す。四角で囲んだ部分は各遺伝子領域を，直線及び破線は遺伝子間領域を示す。特に破線は IES を，丸は切断点を表している。下図は *Paramecium aurelia* で知られている逆位反復配列のコンセンサス配列を示す。

caudatum hb－nap-1 遺伝子間で見出した IES の長さは 32～616 bp であり，長さ的には他 *Paramecium* 属と大きな違いは見られなかった。しかし，*P. tetraurelia* とは異なり *P. caudatum* の *hb－nap-1* 遺伝子周辺では IES は遺伝子内部には無く，遺伝子間のみに存在していた。新大核が形成される過程でこの遺伝子間領域が多様な切り出しを受け，3 種類の主要な断片と複数の微量の断片成分を生み出していると考えられた[36](Fig.2B)。

3. Cis-acting 配列

IES の切り出しには Cis-acting 配列要素と Trans-acting 分子のそれぞれが重要な働きをしている。Cis-acting 配列要素は IES 両末端あるいは内部に配置し，切り出し配列の認識に始まり，切り出し境界の設定や切り出しの効率に影響を与えることが報告されている[37, 38]。*E. crassus* では，Tec1，Tec2 と呼ばれるトランスポゾン様配列があるが，大核形成期にすべて除去されてしまう[39]。この Tec1 と Tec2 の両端には約 0.7 kbp の逆位反復配列が存在し[40]，その間にトランスポゼース様の配列も見出されており，トランスポゾンの特徴を色濃く残している[41]。Tec の切り出しのジャンクションは末端の 5´-TA-3´であるが，その外側 16 bp の位置に Cis-acting 配列要素と考えられている 5´-TTGAA-3´が存在している[42]。他にも，*O. fallax* では，TBE と呼ばれるトランスポゾン様配列があり，その両端に 77～78 bp の逆位反復配列，さらにその外側には，5´-AAT-3´の反復配列が配置している。また，*T. thermophila* では，IES の末端には，配列も長さも異なる 8 bp 以下の順位反復配列が存在している[43]。これらは大きく 2 つのクラスのトランスポゾン様のエレメント(Tel-1 ファミリー)に分けることができるが，末端に共通して 5´-C4A4-3´が見られる[44]。*Paramecium* 属の *P. aurelia* で見つかっている IES の末端配列には 5´-TA(C/T)AG(C/T)N(A/G)-3´という逆位反復配列が存在している[21](Fig. 2B)。そのコンセンサス配列は切り出しのジャンクション部位に見られる 5´-TA-3´であるが，この配列は *E. crassus* の Tec トランスポゾンの末端に保存されている配列とよく似ている[21]。更に，除去配列内部にはアデニン・チミン(AT)含量が高いミニサテライト配列や短縮型トランス

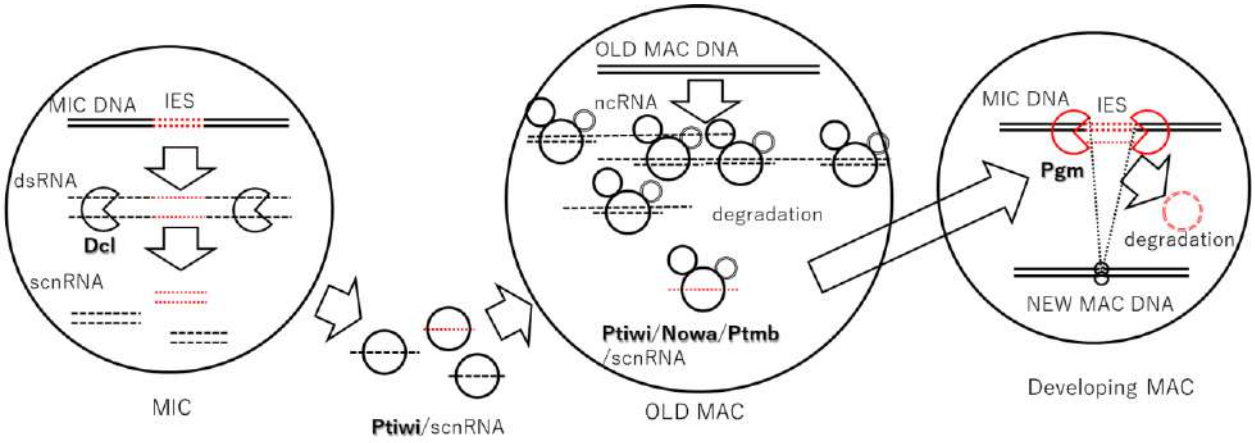

Figure 3: Trans-acting 分子による IES の切り出し方法（[13]より改変）

MIC は小核を，OLD MAC は旧大核そして Developing MAC は大核原基を示している。太線は DNA を，細線は RNA を示す。点線は IES 領域を表している。太文字はタンパク質の名称を表している。接合前に大核ゲノム一式が転写され，ncRNA が生成される。接合後，小核ゲノムから転写された dsRNA が DCL2 や DCL3 によって切断され scnRNA が生成される。scnRNA 分子は細胞質に輸送されて Ptiwi01-Ptiwi09 と結合し Guide strand との複合体が形成される。この複合体は分解中の大核内に移動し Nowa1，Nowa2 そして Ptmb.220 と会合し，Guide strand を使ってその内部にある ncRNA との相補鎖を検索する。この時相補鎖を形成した Guide strand を持つ複合体は分解されてしまい，相補結合を起こさなかった Guide strand を持つ複合体のみが小核特異的配列をもつ scnRNA として選別される。scnRNA 複合体は小核から発達中の大核原基内に移動し小核特異的配列である IES を認識し酵素 Pgm によって切除している。

ポゼースが存在していることも報告されている[45]。一方, *P. caudatum* の切り出しの機構についてはいまのところ全く不明である。しかし, 我々の見出した *hb－nap-1* 遺伝子間領域の IES では *P. aurelia* と同様に AT 含有量は高い傾向が見られた(73.9～75.1%)。だが *P. aurelia* とは異なりその切断点には逆位反復配列は見つからず, 2～6 bp の 5´-TA-3´ジヌクレオチド配列を含む順位反復配列のみが見つかっている。他に特筆すべき配列の特徴としては, 切断点部分は 5´-TA-3´頻度が高く(～30%/30 bp), その位置に切断点が集中していることも明らかになった[36]。*P. caudatum* では IES の切り出し方による異なる極端な多様性が存在し多くの株で共通して見つかること, 加えて同属の *P. tetraurelia* の正確な IES の切り出し機構を考えると単純に不正確に IES が切り出されるというよりは何らかの意図を持って染色体の多様性を作り出しているように考えられる。これら 2 つの理由から我々はこれらの切除配列を Imprecise Internal Deletion Sequences (IIDSs)と名付けた。元々 IES の機能は遺伝子発現制御に関与していると考えられており残存する IES の長さによって遺伝子の発現量を調節している可能性がある。ただ切り出し機構がいまだ解明されていないため, *P. tetraurelia* とは異なり単純に不正確な切り出しを行っている可能性も否定できていない[36]。

4. Trans-acting 分子

Tetrahymena 属で IES の切除機構の解析が始まり, *Paramecium* 属である *P. tetraurelia* などでも切り出し機構の解析が進み, IES の切り出しにはどちらかと言えば Cis-acting 配列要素よりも Trans-acting 分子の存在が重要であること, IES の切り出し機構は RNAi とよく似た機構を取っていることが明らかとなってきた[46, 47]。*Paramecium* 属の IES は母系制御 IES (mcIESs：約 30%)と非母系制御 IES (non-mcIESs)の大きく 2 種類のグループに分けられる[32]。mcIES は旧大核から Trans-acting 分子の non-coding RNA (scnRNA)の関与により特異的に切除されていることが明らかになってきたが, non-mcIES に関しては mcIES よりも解析が進んでいない。ただ, mcIES の切り出し機構にも, RNA 分子が関わっている可能性がある。2014 年なって scnRNA よりも大きな分子である iesRNA(26～31 nt)が確認されており[48], 切り出し機構に何らかの non-coding RNA 分子の関与が示唆されている。残念ながら *P. caudatum* では切り出し機構の解析が始まったばかりであるため, 同属の *P. tetraurelia* の IES の切り出し機構における Trans-acting 分子の働きをまとめた[13](Fig. 3)。接合前に大核ゲノム一式が転写され, ncRNA が生成される。接合が始まり小核が減数分裂を始めるころには小核ゲノムから転写された dsRNA が Dicer-like protein である DCL2 や DCL3 によって切断され, 25 nt 長の scnRNA が生成される[48-50]。二本鎖の scnRNA 分子は RNA 結合・輸送タンパク質として知られる Piwi (Ptiwi01 及び Ptiwi09)と結合し細胞質に輸送され Passenger strand を分解されて Guide strand（一本鎖 RNA）との複合体が形性される[51, 52]。この複合体は分解中の旧大核内に移動し Trans-acting 分子として核間情報伝達に働く Nowa1, Nowa2 そして Ptmb.220 と会合し[53, 54], Guide strand を使ってその内部にある ncRNA との相補鎖を検索する。この時相補鎖を形成した Guide strand を持つ複合体は分解されてしまい, 相補結合を起こさなかった Guide strand を持つ複合体のみが小核特異的配列をもつ scnRNA として選別される。scnRNA 複合体は小核から発達中の大核原基内に移動し小核特異的配列である IES を認識し, 酵素 Pgm を誘導し IES を切除すると考えられている[22, 55]。Trans-acting の小分子 RNA（scnRNA）により小核特異的配列(IES)が認識され, IES が切り出されるこの機構は RNAi と同様である。Cis-acting 配列要素, Trans-acting 分子いずれにせよ *Paramecium* 属では 3～4 回の核内倍加（核分裂を伴わないゲノム複製）後から IES の切り出しが始まるとされているが[56], 前項で述べた通り *P. caudatum* の *hb－nap-1* 遺伝子間領域に見られる多様性は 5 種類以上と非常に多様であるので *P. caudatum* の切り出しの始まりはもう少し核内倍加が進んでから起こっている可能性があると考えている。また, 切り出し方に注目すると入れ子と択一 IES の両パターンにも見受けられる(Fig. 2A, B)。主要各成分間の IES 成分の長さを比較すると 193 bp (M2-M1), 155 bp (M3-M2) である[36]。他の

Paramecium 属では 90%以上が 150 bp 以下の IES であることから[30], *P. caudatum* の IES の平均長は比較的長いのかもしれない。また, 希少成分の m1 と主要成分の M1 を比較すると 32 bp しか違いがない。他の *Paramecium* 属では IES の長さは 10 bp 毎に存在頻度が上がることが知られており[30], これは Pgm が DNA の螺旋一巻分で不正確に切断するためと考えられている。*P. tetraurelia* の正確な切り出しとは異なり[33], *P. caudatum* では pgm による不正確な切り出しが起こっている可能性も捨てきれない。

5. キメラゲノム

大核発生過程でゲノムの多様性を作り出している原因は遺伝子間領域の IES の複雑な切除によって生じると考えられたが, その多様性を調べる過程で, 遺伝子内領域でも再編成が行われていることを示す *hb*－*nap-1* 遺伝子融合大核成分(キメラゲノム)を発見した[57]。このような成分が生成するためには IES が不正確に切り出されたか, CBS (Chromosome Breakage Sequence)の様に染色体の断片化が起こったのちに染色体同士の融合が起こったのではないかと考えた。そのためこのキメラ成分の塩基配列を決定し, その塩基配列の特徴を CBS や IES の切り出し機構の特徴と比較した。

P. aurelia の IES の末端配列には 5´-TA(C/T)AG(C/T)N(A/G)-3´という 8 塩基の逆位反復配列のコンセンサス配列が存在していることは先に述べた[21]。そこでキメラゲノムの末端部分の配列を比較してみると *hb* 遺伝子側の右側逆位反復配列は 5´-TAAACAAA-3´であり, *nap-1* 遺伝子側の左側逆位反復配列は 5´-ATGATGAT-3´であった。左右の逆位反復配列に高い相同性は見られず, *P. aurelia* のコンセンサス配列とも相同性は見られなかった。このことからこの様なキメラ成分は IES の不正確な切り出しによって生じているものではないことが分かった(Fig. 4)。

多くの生物で, DNA の切断や, 組換えまたは染色体乗換えに先んじて起こる二本鎖 DNA の切断が, 修復機構の障害によりそのまま染色体の断片化につながることが知られている。例えば, ヒトでは様々な病気や白血病, リンパ腫, 肉腫と上皮腫瘍で, 染色体の断片化を含む染色体異常が報告されている[58, 59]。繊毛虫でも, 大核発生過程で染色体が特定の配列周辺で不正確に断片化が起こることが知られている。加えて切断後, 各断片が再融合する現象も観察されている[20, 60]。特に *Tetrahymena* 属と *Euplotes* 属では, 染色体の切断位置近傍に Cis-acting 配列要

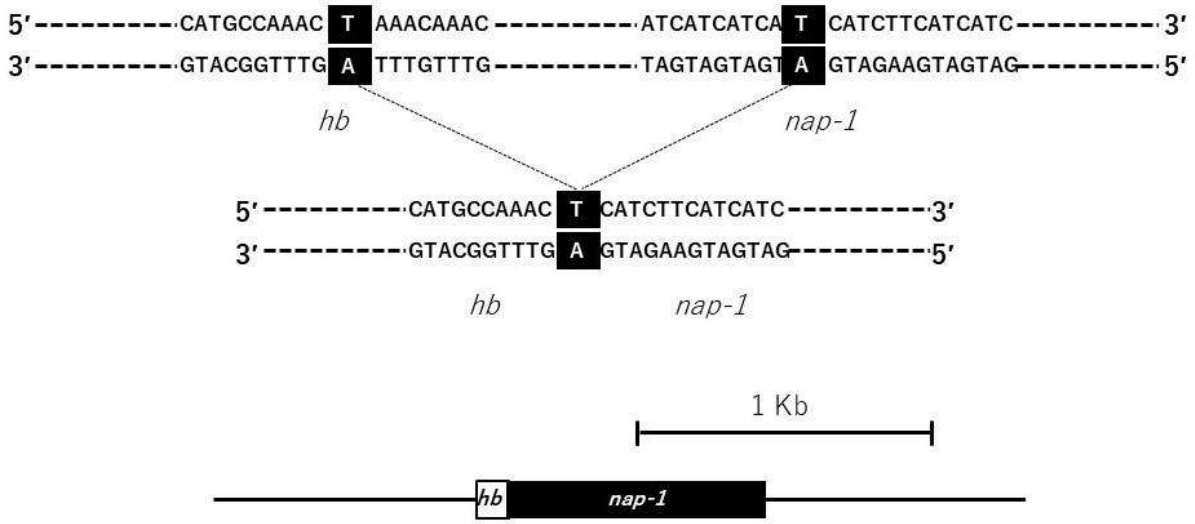

Figure 4: キメラゲノム模式図

上段及び中段は *hb*, *nap-1* 各遺伝子領域及びキメラゲノムの塩基配列を, 下段はキメラゲノムの模式図を示す。上段の四角形で囲んだ塩基配列は切断点を示している。下段の四角形は *hb*, *nap-1* 各遺伝子領域を, 直線は遺伝子間領域を示している。

素である CBS が存在し，染色体の切断には不可欠であることが知られている。典型的 CBS としては，*Tetrahymena* 属で見出された TAAACCAACCTCTTT 配列や[61]，*Euplotes* 属の染色体切断部位周辺に見出された 10 bp のコンセンサス配列(5´-HATTGAAAHH-3´ H＝A, C または T)がすでに知られている[62]。この Cis-acting 配列要素は，特異的染色体断片化のためには必要不可欠である。しかし，*Paramecium* 属では *Tetrahymena* 属ほど厳密に染色体の断片化が行われていないという報告もある[60]。現在までのところ *Paramecium* 属では染色体断片化部位周辺で同様のコンセンサス配列は確認されていない[45]。実際にキメラ成分の切断点周辺を見ても CBS と高い相同性を持つ配列も，高い保存配列も見つからなかった。キメラ配列の切断点周辺で見つかった唯一の特徴としては *hb* 遺伝子側で 3 回の 5´-AAC-3´，*nap-1* 遺伝子側で 7 回の 5´-GAT-3´順位反復配列が見つかったくらいである(Fig. 4)。*P. caudatum* の様々な株を使ってキメラ成分の PCR 増幅を試みた結果，実験に供したすべての株で同じキメラ成分の存在を確認できた[57]。染色体の不正確な切り出しと再融合によって偶然に同様のキメラ成分が全ての株で生じたとは考えにくい。これらのことからキメラ成分は，IES でも CBS でもない全く新規の機構によって生成されていることが示唆される。

繊毛虫が多様な切り出し機構を保持している意義についてはまだよくわかっていない。しかし，一般的にイントロンが 25～45 bp と短く[63]，エキソンシャッフリングが困難な *Paramecium* 属がこの新規の機構により新たな遺伝子を生じさせている可能は大いにあると考えている。今回発見したキメラ成分にはその両上流域にプロモーター領域を保持していたので，RT-PCR を行いその転写活性を調べた。残念ながらこのキメラ成分由来の転写産物を確認することはできなったが，全く転写活性がないとは言い切れない。正常な *Paramecium* 属の転写産物では終止コドン近傍(2～65 bp)にポリ(A)シグナルが見出せるが，キメラ成分では終止コドン下流 100 bp 以内にポリ(A)シグナルを見出すことができなかった。酵母では mRNA の下流域に異常が起こると翻訳が抑制されることが知られているので[64]，キメラ成分の転写産物も異常な転写産物として速やかに分解されてしまった可能性がある。

6. エピジェネティック転写制御

キメラ成分の転写活性の実験から繊毛虫類の転写制御に興味を持ち *P. caudatum* のエピジェネティック転写制御の研究を始めた。繊毛虫の DNA の修飾は大核 DNA のみで見られ，染色体の構造に影響を与え転写制御を行っていると考えられている。繊毛虫の先行研究でも，シトシンやアデニンのメチル化が報告されている。*Tetrahymena* 属では 6metA による DNA 修飾が知られエピジェネティックな転写活性に寄与している[65]，*Stylonychia* 属[66]と *Colpoda* 属[67]ではシトシンのみにメチル化が起こる。*Oxytricha* 属では種によって異なるがシトシンまたはアデニンの片方のみにおこる[68, 69]。面白いことに *Blepharisma* 属ではアデニンとシトシンの両方にメチル化が起こることが知られている[70]。一方 *Paramecium* 属では *P. tetraurelia* で大核の 5metC の脱メチル化により転写が活性化することがすでに報告されているが[71]，まだまだ報告が少ない。そこで，我々は *P. caudatum* のシトシンのメチル化を検討した。一般的に真核生物ではシトシンのメチル化は CpG 島で起こることが知られており，*hb* 遺伝子及びその周辺領域では，プロモーター領域(4 か所)，遺伝子内部(13 か所)，ターミネーター領域(2 か所)の計 19 か所の CpG 島がある。*hb* 遺伝子自体の転写活性は低いため，メチル化シトシンが検出されると予想したが，現在までのところ検出することはできていない。どうやら *hb* 遺伝子周辺では 5metC の修飾は起こっておらず，*hb* 遺伝子の転写活性の制御に関与していないと考えている（unpublished）。

謝辞

本研究は，山内　清志教授（静岡大学理学部），見上　一幸名誉教授（宮城教育大学）両教授のもとで開始し，福島県立医科大学の落合　威彦名誉教授，工藤　倫夫助教授，そして松岡　有樹教授のもとで継続・発展してきたものである。先生方に心から感謝する。

参考文献

[1] Prescott DM (1994) *Microbiol. Rev.* **58**(2), 233-267.

[2] 樋渡 宏一 (1982) ゾウリムシの性と遺伝 UP バイオロジー 東京大学出版会

[3] Mikami K (1980) *Dev. Biol*. **80**(1), 46-55.

[4] Grandchamp S, Beisson J (1981) *Dev. Biol.* **81**(2), 336-341.

[5] Dolan JW, Fields S (1991) *Biochim. Biophys. Acta* **1088**(2),155-169.

[6] Herskowitz I (1989) *Nature* **342**(6251), 749-757.

[7] Johnson LM, Fisher-Adams G, Grunstein M (1992) *EMBO J*. **11**(6), 2201-2209.

[8] Alt FW, Blackwell TK, Yancopoulos GD (1987) *Science* **238**(4830), 1079-1087.

[9] Schatz DG, Oettinger MA, Schlissel MS (1992) *Annu. Rev. Immunol*. **10**, 359-383.

[10] Gierl A, Frey M (1991) *Curr. Opin. Genet. Dev*. **1**(4), 494-497.

[11] Haniford DB, Chaconas G (1992) *Curr. Opin. Genet. Dev*. **2**(5), 698-704.

[12] Mizuuchi K (1984) *Cell* **39**(2 Pt 1), 395-404.

[13] Betermier M, Duharcourt S (2014) *Microbiol. Spectr.* **2**(6)

[14] Wang Y, Wang Y, Sheng Y, Huang J, Chen X, Al-Rasheid KAS, Gao S (2017) *Eur. J. Protistol.* **61**(Pt B), 376-387.

[15] Yamauchi K, Ochiai T, Usuki I (1992) *Biochim. Biophys. Acta* **1171**(1), 81-7.

[16] Yamauchi K, Mukai M, Ochiai T, Usuki I (1992) *Biochem. Biophys. Res. Commun*. **182**(1), 195-200.

[17] Steele CJ, Barkocy-Gallagher GA, Preer LB, Preer JR Jr (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **91**(6), 2255-2259.

[18] Austerberry CF, Allis CD, Yao MC (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **81**(23), 7383-7387.

[19] Herrick G, Hunter D, Williams K, Kotter K (1987) *Genes Dev.* **1**(10), 1047-1058.

[20] Klobutcher LA, Herrick G (1997) *Progr. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **56**, 1–62.

[21] Klobutcher LA, Herrick G (1995) *Nucleic Acids Res*. **23**, 2006–2013.

[22]Baudry C, Malinsky S, Restituito M, Kapusta A, Rosa S, Meyer E, Bétermier M (2009) *Genes Dev.* **23**, 2478–2483.

[23] Dubois E, Bischerour J, Marmignon A, Mathy N, Régnier V, Bétermier M (2012) *Int. J. Evol. Biol.* 436196.

[24] Marmignon A, Bischerour J, Silve A, Fojcik C, Dubois E, Arnaiz O, Kapusta A, Malinsky S, Bétermier M (2014) *PLoS Genet.* **10**(8), e1004552.

[25] Schoeberl UE, Kurth HM, Noto T, Mochizuki K (2012) *Genes Dev*. **26**(15), 1729-1742.

[26] Coyne RS, Chalker DL, Yao MC (1996) *Annu. Rev. Genet.* **30**, 557-578.

[27] Jaraczewski JW, Frels JS, Jahn CL (1994) *Nucleic Acids Res*. **22**(21):4535-4542.

[28] Nowacki M, Vijayan V, Zhou Y, Schotanus K, Doak TG, Landweber LF (2008) *Nature* **451**(7175), 153-158.

[29] Prescott DM, Prescott JD, Prescott RM (2002) *Protist.* **153**(1), 71-77.

[30] Arnaiz O, Mathy N, Baudry C, Malinsky S, Aury JM, Denby Wilkes C, Garnier O, Labadie K, Lauderdale BE, Le Mouël A, Marmignon A, Nowacki M, Poulain J, Prajer M, Wincker P, Meyer E, Duharcourt S, Duret L, Bétermier M, Sperling L (2012) *PLoS Genet.* **8**(10), e1002984.

[31] Jahn CL, Klobutcher LA (2002) *Annu. Rev. Microbiol.* **56**, 489-520.

[32] Duharcourt S, Keller AM, Meyer E (1998) *Mol. Cell Biol*. **18**(12), 7075-7085.

[33] Lhuillier-Akakpo M, Frapporti A, Denby Wilkes C, Matelot M, Vervoort M, Sperling L, Duharcourt S (2014) *PLoS Genet.* **10**(9):e1004665.

[34] Guérin F, Arnaiz O, Boggetto N, Denby Wilkes C, Meyer E, Sperling L, Duharcourt S (2017) *BMC Genomics* **18**, 327.

[35] Duharcourt S, Butler A, Meyer E (1995) *Genes Dev.* **9**(16), 2065-2077.

[36] Nishiyama N, Mikami K, Matsuoka A, Ochiai T, Yamauchi K (2010) *Genes Genet. Syst.* **85**(1), 9-17.

[37] Mayer KM, Forney JD (1999) *Genetics* **151**(2), 597-604.

[38] Dubrana K, Le Mouël A, Amar L (1997) *Nucleic Acids Res.* **25**(12), 2448-2454.

[39] Baird SE, Fino GM, Tausta SL, Klobutcher LA (1989) *Mol. Cell Biol.* **9**(9), 3793-3807.

[40] Krikau MF, Jahn CL (1991) *Mol. Cell Biol.* **11**(9), 4751-4759.

[41] Jahn CL, Doktor SZ, Frels JS, Jaraczewski JW, Krikau MF (1993) *Gene* **133**(1), 71-78.
[42] Jaraczewski JW, Jahn CL (1993) *Genes Dev.* **7**(1), 95-105.
[43] Godiska R, Yao MC (1990) *Cell* **61**(7), 1237-1246.
[44] Cherry JM, Blackburn EH (1985) *Cell* **43**(3 Pt 2), 747-758.
[45] Le Mouël A, Butler A, Caron F, Meyer E (2003) *Eukaryot. Cell* **2**(5), 1076-1090.
[46] Sandoval PY, Swart EC, Arambasic M, Nowacki M (2014) *Dev. Cell* **28**(2), 174-188.
[47] Mochizuki K, Fine NA, Fujisawa T, Gorovsky MA (2002) *Cell* **110**(6), 689-699.
[48] Noto T, Mochizuki K (2017) *Open Biol.* **7**(10), 170172.
[49] Lepère G, Nowacki M, Serrano V, Gout JF, Guglielmi G, Duharcourt S, Meyer E (2009) *Nucleic Acids Res.* **37**(3):903-915.
[50] Hoehener C, Hug I, Nowacki M (2018) *Cell* **173**(1), 234-247.
[51] Bouhouche K, Gout JF, Kapusta A, Bétermier M, Meyer E (2011) *Nucleic Acids Res.* **39**(10), 4249-64.
[52] Furrer DI, Swart EC, Kraft MF, Sandoval PY, Nowacki M (2017) *Cell Rep.* **20**(2), 505-520.
[53] Nowacki M, Zagorski-Ostoja W, Meyer E (2005) *Curr. Biol.* **15**(18), 1616-1628.
[54] Nowak JK, Gromadka R, Juszczuk M, Jerka-Dziadosz M, Maliszewska K, Mucchielli MH, Gout JF, Arnaiz O, Agier N, Tang T, Aggerbeck LP, Cohen J, Delacroix H, Sperling L, Herbert CJ, Zagulski M, Bétermier M (2011) *Eukaryot. Cell* **10**(3), 363-372.
[55] Dubois E, Mathy N, Régnier V, Bischerour J, Baudry C, Trouslard R, Bétermier M (2017) *Nucleic Acids Res.* **45**(6), 3204-3216.
[56] Bétermier M, Duharcourt S, Seitz H, Meyer E (2000) *Mol. Cell Biol.* **20**(5), 1553-1561.
[57] Nishiyama N, Mikami K, Ochiai T, Yamauchi K (2009) *Zoolog. Sci.* **26**(4), 259-265.
[58] Mills KD, Ferguson DO, Alt FW (2003) *Immunol. Rev.* **194**, 77-95.
[59] Albertson DG, Collins C, McCormick F, Gray JW (2003) *Nat. Genet.* **34**(4), 369-376.
[60] Caron, F (1992) *J. Mol. Biol.* **225**, 661-678.
[61] Yao MC, Zheng K, Yao CH (1987) *Cell* **48**(5), 779-788.
[62] Klobutcher LA, Gygax SE, Podoloff JD, Vermeesch JR, Price CM, Tebeau CM, Jahn CL (1998) *Nucleic Acids Res.* **26**(18), 4230-4240.
[63] Aury JM, Jaillon O, Duret L, Noel B, Jubin C, Porcel BM, Ségurens B, Daubin V, Anthouard V, Aiach N, Arnaiz O, Billaut A, Beisson J, Blanc I, Bouhouche K, Câmara F, Duharcourt S, Guigo R, Gogendeau D, Katinka M, Keller AM, Kissmehl R, Klotz C, Koll F, Le Mouël A, Lepère G, Malinsky S, Nowacki M, Nowak JK, Plattner H, Poulain J, Ruiz F, Serrano V, Zagulski M, Dessen P, Bétermier M, Weissenbach J, Scarpelli C, Schächter V, Sperling L, Meyer E, Cohen J, Wincker P (2006) *Nature* **444**(7116), 171-178.
[64] Inada T, Aiba H (2005) *EMBO J.* **24**(8), 1584-1595.
[65] Gorovsky MA, Hattman S, Pleger GL (1973) *J. Cell Biol.* **56**(3), 697-701.
[66] Kwok FW, Ng SF (1989) *Development* **105**(3), 559-568.
[67] Ammermann D, Steinbrück G, Baur R, Wohlert H (1981) *Eur. J. Cell Biol.* **24**(1), 154-156.
[68] Palacios G, Martin-Gonzalez A, Gutierrez JC (1994) *Cell Biol. Int.* **18**(4), 223-228.
[69] Rae PM, Spear BB (1978) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **75**(10), 4992-4996.
[70] Bracht JR, Perlman DH, Landweber LF (2012) *Genome Biol.* **13**(10), R99.
[71] Salvini M. Barone E. Ronca S. Nobili R (1986) *Developmental Genetics* **7**(3), 149-158.

総合科学研究会報告

2020 年 3 月以降に開催した総合科学研究会プログラム　10

これまでに開催した総合科学研究会プログラム

(1) 名称　第 52 回総合科学研究会・復興に関する公開講座（コロナウイルス感染拡大のため中止）
演題　福島第一原発の事故は、どんな事故だったのか？
講師　澤井　正子　先生（原子力情報資料室・元室員）
日時　2020 年 3 月 5 日（木）午後 5 時 00 分～午後 6 時 00 分
場所　福島県立医科大学 6 号館第 4 講義室

(2) 名称　第 53 回総合科学研究会・復興に関する公開講座
演題　福島原発事故は何をもたらしたか
講師　清水　修二　先生（福島大学名誉教授）
日時　2021 年 3 月 16 日（火）午後 4 時 30 分～午後 6 時 00 分
場所　Zoom によるオンライン開催

(3) 名称　第 54 回総合科学研究会
演題　CoFe プルシアンブルー類似体の電荷移動相転移の局所構造とサイズ効果
講師　糸井　充穂　先生（日本大学医学部物理学教室・准教授）
日時　2021 年 7 月 15 日（木）午後 4 時 30 分～午後 6 時 00 分
場所　福島県立医科大学 5 号館第 7 講義室・Zoom 併用によるハイブリット開催

福島県立医科大学総合科学教育研究センター紀要投稿規定

2012.2.29　提示
2012.10.31 承認
2014.10.16 一部改訂

１．方針・趣旨

本紀要では、センターメンバーの研究活動、および、センターの活動を紹介することを主な目的とする。また、その内容は、本学の理念およびポリシーに則ったものを掲載する。

２．名称及び発行

福島県立医科大学総合科学教育研究センター紀要
英文名称：The Bulletin of the Center for Integrated Sciences and Humanities
年１回、１１月に発行する。

３．投稿資格

[1]　本紀要へ投稿できる者は、本学教職員および非常勤教職員であることを原則とする。
[2]　本学教職員以外の者との共同研究については、本学教職員が共同執筆者である場合に限り、投稿を認める。
[3]　本学の大学院学生及び大学院研究生で、編集委員会において適当と認めた者については、投稿を認める。
[4]　依頼論文の場合は、この限りではない。

４．投稿記事とその種類

記事の種類は次のとおりとする。なお、他誌との完全な二重投稿は認めない。
ただし、総合論文等（これまでの研究論文をまとめたもの）の場合はこの限りではない。
○原著論文
○総説（総合論文を含む）
○資料
○総合科学研究会報告
○センター活動報告詳細記事
○書評
○企画
○その他（編集委員会が適当と認めたもの）

５．倫理規定

人、および動物が対象である研究は、倫理的に配慮され、その旨が本文中に記載されていること。

６．原稿に関すること

[1]　使用言語：和文または欧文とする。大きさはＡ４判とし、電子媒体とする。
[2]　原稿の制限：本文、図・表等を含めた刷り上がり総ページが、欧文、和文おおむね10 ページ以内とする。
[3]　原稿の作成：原稿には別に表紙（別紙）をつけ、論文（記事）の種類の別、論文題目、氏名、所属、電子メールアドレスを記す。なお、別に示すテンプレートを参考にし作成する。
[4]　原稿の提出：各年度の原稿提出の区切りは、8月31日とする。

７．論文等の査読及び採否の決定

[1]　論文については、編集委員会は１名以上の査読者に審査を学内教職員に依頼する。審査の結果、必要ならば、編集委員会は原稿の修正等を求めることができる。
[2]　投稿論文等の採否の最終的な決定は編集委員会が行う。
[3]　依頼論文の場合は、[1][2]の限りではない。

8．校正

[1]　校正は、著者の責任において期限内に行い、再校までで校了するように努力する。
[2]　校正は、誤字、脱字等の訂正を原則とする。
[3]　冊子、表紙、標題、著者名、号巻数などに関する部分は、編集委員会の責任において調整する。

9．掲載の経費及び別刷りについて

[1]　掲載に要する経費は、原則として無料とする。
[2]　別刷りは、発行しない。

１０．出版権の許諾

論文を投稿する者は、総合科学教育研究センターに対し、当該論文に関する出版権の利用につき許諾するものとする。掲載が決定した論文等は、原則として電子化し、総合科学教育研究センターのホームページを通じて公開する。また、福島県立医科大学学術成果リポジトリへの参加を行う。

11．投稿規定の施行

本投稿規定は、2012年4月1日に遡る。

福島県立医科大学総合科学教育研究センター紀要

The Bulletin of the Center for Integrated Sciences and Humanities

2021 年12 月 15 日発行

発行機関　公立大学法人　福島県立医科大学　総合科学教育研究センター
〒960-1295　福島市光が丘 1
E-mail:icsh@fmu.ac.jp
Home Page: http://www.fmu.ac.jp/home/icsh/?x=cat:1

福島県立医科大学総合科学教育研究センター紀要 Vol.10
2021 年 12月15 日発行