



文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究

「遺伝子制御の基盤となるクロマチンポテンシャル」 2018年度-2022年度

HP: <https://www.nibb.ac.jp/potentia>

Twitter: [https://twitter.com/CP\\_Publicity](https://twitter.com/CP_Publicity)

# クロマチン潜在能

## News Letter No.20 Dec, 2022

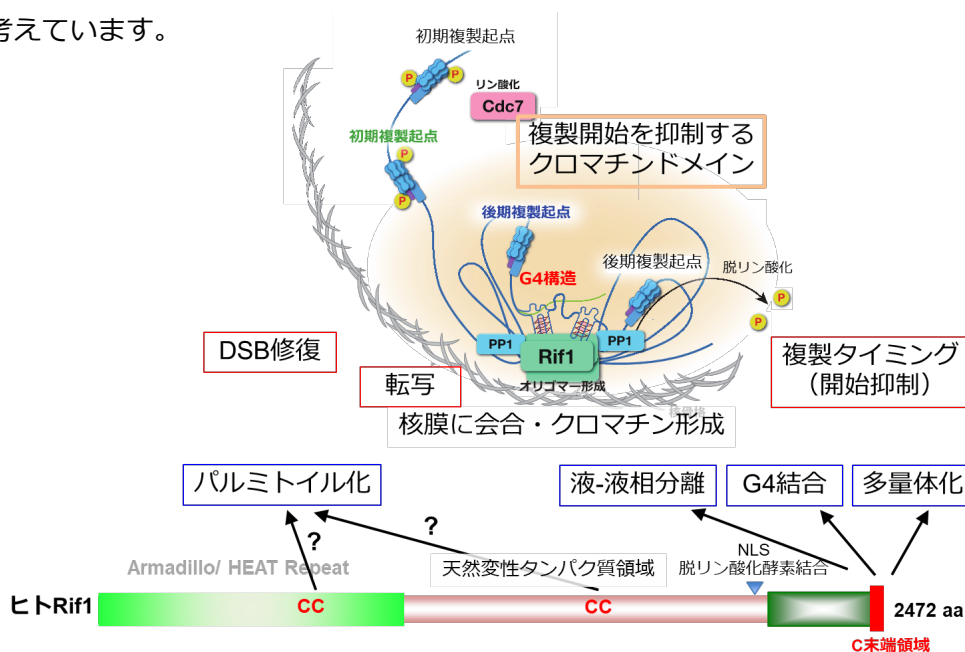
1. 公募研究紹介 (正井 久雄・小林 慎)
2. ミーティングレポート
3. ワークショップレポート
4. 成果紹介
5. 今後の予定

# 1. 公募研究紹介

## 『グアニン4重鎖を介して核膜近傍に形成されるクロマチンドメインによる染色体動態制御』

研究代表者：正井 久雄（公益財団法人・東京都医学総合研究所・所長）

クロマチン潜在能を解明する上で、ゲノムに記された情報をもれなく理解することは基本的に重要です。ゲノムが内包する2大情報である一次構造、エピゲノム情報に加えて、本研究では、核酸が形成する特殊な形態に着目します。特にグアニン4重鎖構造(G4)が指令するクロマチンの未知の潜在能を明らかにします。私たちはこれまでに、進化的に保存された核因子Rif1は、DNA複製の時空間制御(特定のゲノム領域の複製が核内のどこで、いつ起こるか)の制御に重要な役割をはたすことを見出してきました。さらに、Rif1は代表的な非B型DNA構造であるG4を認識しクロマチンに結合し、又核膜にも脂質を介して連結し、核膜近傍に複製に抑制的なクロマチンドメインを形成することを見出しました(図参照)。Rif1はDSB修復や転写制御にも重要な役割を果たすことが知られています。本研究では、Rif1がG4結合、脂質との相互作用などを介して核膜近傍に特異なクロマチンドメインを形成するメカニズム、それにより複製、修復、転写がどのように制御されるかを解明します。さらに、G4のクロマチン潜在能における役割をより網羅的に解析するため、細胞内クロマチン上のG4形成部位と、その核内でのダイナミックな動態を解析する新技術を開発し、明らかにしたいと考えています。



Rif1は遺伝子間領域に存在するG4構造に結合し、クロマチンを束ねるとともに、核膜に脂質を介して連結し、核膜近傍に複製タイミングを制御するドメインを形成する。C端近傍には、G4結合、多量体形成、核膜への結合、液-液相分離を制御する配列が集まっており、この研究課題では、これらの生化学的機能が、Rif1による機能的クロマチンドメイン形成にいかん貢献するかを、明らかにする。

## 『X染色体不活性化をモデルとしたヘテロクロマチン化維持機構の解明』

研究代表者：小林 慎（産業技術総合研究所・主任研究員）

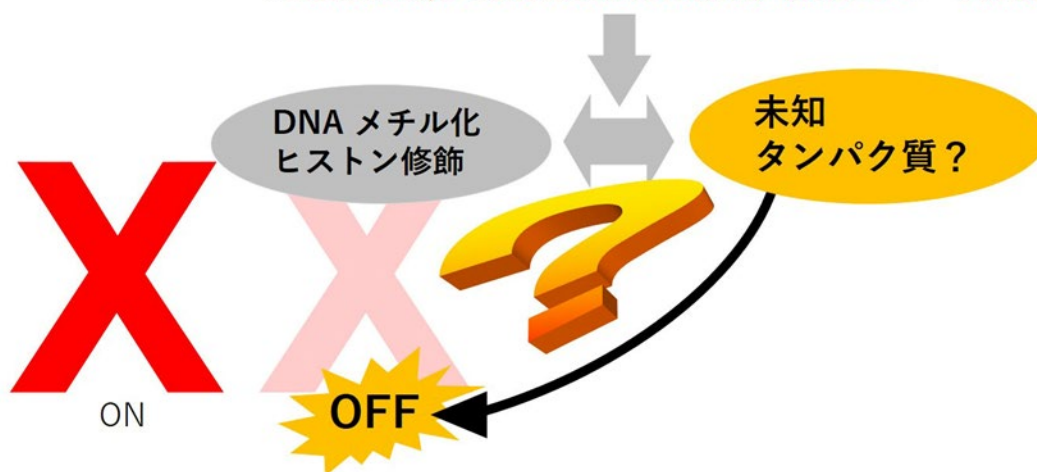
研究協力者：眞貝 洋一（理化学研究所・主任研究員）

遊佐 宏介（京都大学ウイルス・再生医科学研究所・教授）

哺乳類の発生に必須なX染色体の不活性化（XCI）は、ヘテロクロマチン形成による遺伝子発現制御であり、エピジェネティックな現象を理解するための良いモデルです。我々が報告したFtx（Hosoi, Nat Commun.2018）と呼ばれる長いnon-coding RNA（lncRNA）はXistと同じくXCI制御に必須であり、エピジェネティックな制御にlncRNAが重要な役割を果たすことを示しています。一方、XCI制御に関わるタンパク質は、Smchd1、Dnmt1、Spenなど少数が知られているに過ぎず、全貌の解明には程遠いです。これまでに、独自に開発した、XCIライブイメージングシステム（Momiji システム）とCRISPR/Cas9ライブラリーを組み合わせ、不活性化の破綻を指標に、XCI制御タンパク因子を網羅的にスクリーニングしました。本研究ではリストアップした遺伝子候補の解析から制御タンパクを同定し、制御の完全理解を目指します。その成果は、個体発生・細胞分化の理解のみならず、関連する様々な疾患の原因究明、新しい医療技術開発の基盤となることが期待されます。

### 長鎖ノンコーディングRNAs:

- Xist (XCI制御の中心となるnon-coding RNA)
- Ftx (Hosoi, Y 2018 Nature Commu, 我々のグループが報告。)



図：X染色体不活性化に関わる分子たち

## 2. ミーティングレポート

### ■EMBO Workshop Nuclear Structure and Dynamics

2022年10月9日ー10月13日に、フランス・モンペリエでEMBO Workshop Nuclear Structure and Dynamicsが開催されました。本学会は細胞核、クロマチン、ゲノムの構造・機能に関する研究者が参加するEMBO主催の国際学会で、COVID-19の影響により数年ぶりに現地での開催となりました。オーガナイザーであるMaria Elena Torres Padilla博士（Helmholtz Munich,ドイツ）、Leonid Mirny博士（MIT,アメリカ）、Jerome DeJardin博士（Institute of Human Genetics, フランス）をはじめ、分野の第一線で活躍される研究者が集まり、最新の研究報告を聴くことができました。全体としてはHi-CやMicro-Cなど種々のゲノム相互作用解析や顕微鏡イメージングを駆使し、核内高次構造をより広範に、かつより高解像度に明らかにした研究が多く見受けられました。またそうした解析を転写制御や発生・分化だけでなく、進化や寄生虫の抗原変異といった分野に適用した報告もあり、とても興味深く感じました。

私は今回初めて国際学会に参加しポスター発表をおこないました。当初はどれくらいの方に聴きにきてもらえるか不安でしたが、シニアから同年代のポスドク・博士課程学生まで多くの方々に興味を持っていただき、貴重なフィードバックを得ることができました。

学会中、印象的だったのは、発表の合間のコーヒブレイクやランチ、ディナーなど、研究者どうして交流する場が多く設けられていた点です。学会は単に発表の場というだけでなく、人的ネットワークを広げる場でもあることを強く感じましたし、こうした交流が可能なオンサイト開催に改めて魅力を感じました。

開催地のモンペリエは歴史情緒ゆたかな街で、石畳が敷かれた市街は、歩くだけで気分が高まりました。どの食事も美味しく、天候にも恵まれて、充実した5日間を過ごすことができました。

初めての国際学会で不慣れな点や力不足（特に英語力！）も感じましたが、この経験を糧に今後も国際学会参加の機会があれば積極的に挑戦したいと思います！

（木村研・D3・後藤 尚紀）



石畳が敷かれた市街はヨーロッパの雰囲気抜群でした。

### 3. ワークショップレポート

#### ■新学術・学術変革領域合同 若手の会 2022

コロナウィルス感染症の拡大開始から早2年半以上経過し、この間に多くの研究者間、研究室間、とりわけ異なる研究室の学生や若手スタッフと関わる機会が失われてきました。そこで、学生や若手スタッフの発表の機会を創出し、相互の交流を促進できるように、当領域が中心となり、新学術領域「全能性プログラム」、学術変革領域

「ゲノムモダリティ」と合同で、2022年10月31日(月)～11月2日(水)に「若手の会」を開催しました(図1)。開催場所は関西国際空港近くの海沿いの合宿所、SORA RINKUでした。68名の学生、13名のポスドク、8名の若手教員(スタッフ)、23名のシニア教員(スタッフ)が参加しました。本領域からは70名、全能性プログラムからは28名、ゲノムモダリティからは14名の参加がありました。口頭発表は48演題、ポスター発表は38演題の発表がありました。

本ワークショップではまず、初日の午後から、参加研究室(全35)から2分ずつ「研究室紹介」を実施していただきました。短時間では紹介しきれない部分もあったかと思

いますが、他の研究室を知り、交流を促進するための手助けにはなったと思います。その後、口頭発表セッションにて一人12分(発表9分、質疑応答3分)の発表を実施しました(図2)。夕食後は、Nightセッションと題し、各参加領域から「ブレイクスルーとは」「論文の書き方」「工学系研究室の紹介」

「大学院進学について」「学振のとり方」など、普段の学会では聞けないような様々なテーマで話題提供いただき、参加者でディスカッションしました。二日目は、午前と午後にセッションを行い、29名が口頭発表を実施しました。夕食後はポスター発表を実施しました。初日と二日目の夜には自由討論会・研究交流会を設け、異なる研究室の学生や若手スタッフの交流を促進することができました。



図1. 集合写真



図2. 口頭発表後の質疑応答の様子

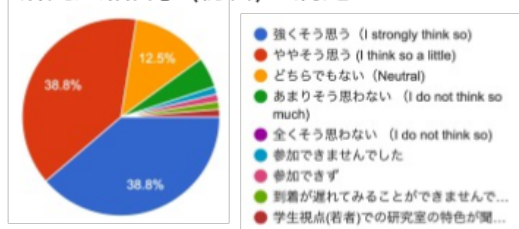


図3. 優秀発表賞授与式の様子

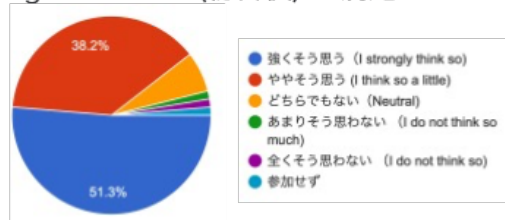
三日目は、午前中に最後の口頭発表セッション8～9を実施しました。その後、授与式を行い、優秀ポスター発表賞が2名、優秀口頭発表賞が7名、優秀ポスター&口頭発表賞が3名、領域長の木村宏さんから表彰されました(図3)。最後に集合写真(図1)を撮影し、解散となりました。

以下に参加者へのアンケート結果を紹介します。「「研究室紹介」(初日)に満足しましたか?」の質問に対して、77%の方が「そう思う」と回答頂きました(図4)。「研究分野が異なる研究室が集まる今回の様な場合は、効果的だった」というポジティブな意見のほかに、「短い発表が連続しすぎて、記憶に残りにくかった」というご意見もありました。また、今回は若手同士の交流が目的と思いでできるだけ若手に発表するようお願いしていましたが、「本来はPIがするべきこと」と厳しい意見を頂きました。これらを踏まえて、次回同様の行事をする際の参考とさせていただきたいと思えます。「Nightセッション(初日夜)に満足しましたか?」との質問に対して、89%の方が「そう思う」と回答頂きました(図4)。話題提供頂いた先生方には感謝申し上げます。また、「研究交流会(初日Nightセッション後、および、2日目ポスター発表後)に満足しましたか?」の質問に対して、87%の方が「そう思う」と回答頂きました(図4)。最後に「総合的に若手の会に満足しましたか?」の質問に対して、97%以上の方が「満足だった」と回答頂きました(図4)。

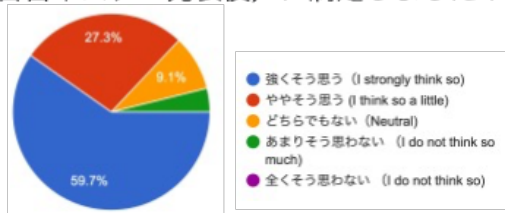
「研究室紹介」(初日)に満足しましたか?



Night Session (初日夜)に満足しましたか?



研究交流会(初日Nightセッション後、および、2日目ポスター発表後)に満足しましたか?



総合的に若手の会に満足しましたか?

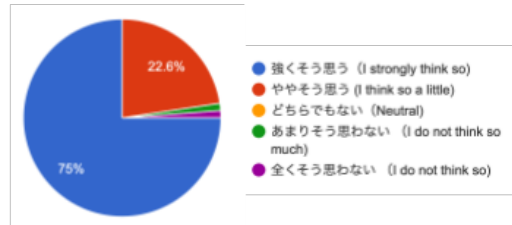


図4. アンケート結果

普段100名ほどの講義を行っている、必ずと言っていいほど数名はコロナ感染か濃厚接触者で欠席となるため、今回の会でも直前キャンセルが出ると覚悟していましたが、ふたを開けてみるとそれがゼロでした。これは参加者の皆様の普段からの心がけ、あるいは良いように解釈すると、この会にかける皆様の意気込みが高かったからだ勝手に理解しています(笑)。若手の交流機会の創出やそれによる意識向上を目的に企画をしましたが、ほとんどすべての若手が何らかの発表を行ったこと、ほぼすべての発表において座長が議論をファシリテートする必要もなく、活発に質疑応答が行われたこと、そして深夜まであちこちで議論・談笑する姿がみられたことから、上記のような目的は、企画側の勝手な杞憂であったと思われ知られました。今後の若手の方々の益々の活躍を心から願ってやみません。また、多くの方にとって本会に満足いただけたとのことで、世話人一同安堵しています。本若手の会にご参加頂いた皆様、会の実施に尽力いただいた近大関係者の皆様に、心より感謝申し上げます。

(近畿大学・山縣 一夫、広島大学・落合 博)

#### 参加者から頂いたご意見・感想


[東京工業大学・生命理工学院・D3・内野 哲志]

2022年10月31日から11月2日にかけて大阪府SORA-RINKUにて開催された、新学術・学術変革領域A合同 若手の会に参加しました。初日と最終日は天候に恵まれ、さわやかな気持ちで行き帰りの道中を過ごすことができました。2日目は雨でしたが、会場から1歩も外に出ることが無かったので全く問題ありませんでした。新型コロナウイルスが蔓延し始めてからというもの、ほとんどの学会がオンライン開催になってしまい、対面でコミュニケーションをとる機会が失われていました。若手の会では、久しぶりにたくさんの方々と直接お話をすることができ、とても楽しく過ごすことができました。特に、年齢の近い他の研究室の学生やポスドクの方々と交流できたのは良かったです。本会の目的である「友をつくる」も達成できました。(一方的かも知れませんが。)また、「若手」の会ということで、我々若手が発言しやすい環境が整えられており、思う存分に楽しませていただきました。現地に行って会に参加することの面白さと重要性を実感することができ、非常に充実した3日間を過ごすことができました。この様な会を開催して下さったオーガナイザーの方々、サポートをして下さったスタッフの皆様に深く感謝申し上げます。

[理研BDR・研究員・高橋 沙央里]

新型コロナウイルス感染症の影響で多くの学会等が未だにオンラインもしくはハイブリッド開催である中、この会は私にとって数年ぶりのオンサイト参加となりました。会場に到着すると開始前から熱気に溢れていて、久しぶりの感覚に私もワクワクしました。

3日間、たくさんの口頭発表とポスター発表が行われましたが、今回は新学術領域・学術変革領域A合同の会ということで、普段なかなか触れることがない物理的な内容を含む、幅広い分野の発表を



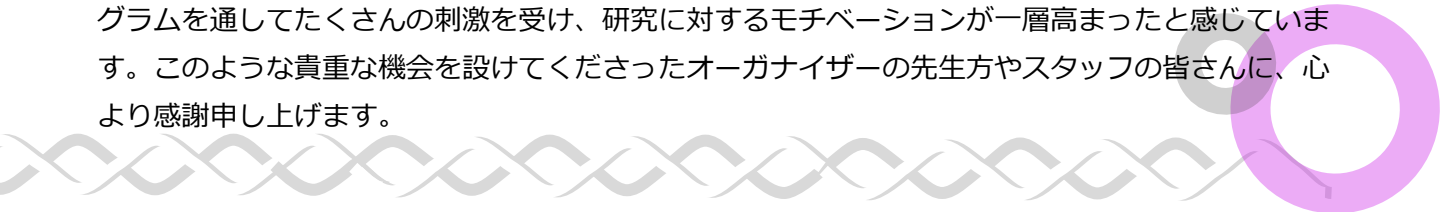
聞くことができました。正直、少し難しくてすぐには理解できなかった内容もありましたが、後で直接教えてもらうことができ、それもオンサイトの会の良さだと改めて実感しました。私自身はマウス初期胚を使った研究をしているのですが、初期胚関連のセッションは、どの発表も印象的で大変面白かったです。特に私の直前に発表された米澤直央さんの人工核を作るというお話には、研究内容の面白さだけでなく発表の分かりやすさにも圧倒されました（最優秀賞おめでとうございます！）。

私も口頭発表をさせて頂いたのですが、発表が終わるとたくさんの方が質問してくださったり、セッション終了後にも声をかけてくださったりと、私の研究に興味を持ってくださったことを嬉しく思いました。一方で、自身の発表については反省点も多々見付き、日頃からもっとよく考えて研究に取り組まなければいけないと再認識しました。

残念なことに、小さい娘がいるため宿泊せず毎日会場まで通ったので、私は深夜から明け方までサイエンスについて熱く語り合うことは出来なかったのですが、夜にも興味深いセッションが用意されていて、3日間とても有意義な時間を過ごすことができました。また、食事や休憩時間にも美味しいご当地お菓子やみかんの差し入れを頂きながら、日頃メール等でしかやり取り出来なかった方や初めて会う方と、研究のお話だけでなく雑談もしたりもして、限られた時間を目一杯楽しませて頂きました。このような会を企画、開催して下さったオーガナイザーの先生方、そして準備をして下さった近畿大学のスタッフの皆さま、本当にありがとうございました。また皆さまにお会いできるのを楽しみにしています。

[東京大学・定量生命科学研究所・特任研究員・畠澤 卓]

今回参加した若手の会では、各領域の研究の最先端について学ぶとともに、同年代の研究者や学生、各領域の先生方と交流を深めることができました。口頭発表では大学院生を中心に多くの質問が寄せられ、どのセッションも盛り上がりを見せていました。ポスター発表では、ポスターの周りを参加者が取り囲んで活発にディスカッションが展開され、対面開催ならではのメリットを再認識しました。各セッション終了後の休憩時間や交流会においても、会場のあちこちで研究に関するディスカッションが繰り広げられており、プログラム全体を通して会場の熱量を感じました。私自身も、口頭発表やポスター発表でたくさんの質問を頂くことができました。今回頂いた意見・アドバイスを、今後の自身の研究発展に生かしていきたいと思います。また、全能性プログラムの石内先生と宮本先生が座長を務めるNight Sessionに参加し、研究のブレイクスルーや論文作成のノウハウを主題としたディスカッションを行いました。ここでは学部生からPIの先生に至るまで、幅広い年齢層の方々の意見を伺うことができ、それぞれのトピックに対する考えを深められました。3日間のプログラムを通してたくさんの刺激を受け、研究に対するモチベーションが一層高まったと感じています。このような貴重な機会を設けて下さったオーガナイザーの先生方やスタッフの皆さんに、心より感謝申し上げます。





## 4. 成果紹介

■平野泰弘（阪大・特任講師）と衣笠泰葉（当時、阪大・平岡研・大学院生）、平岡泰（計画研究代表者）、Siguard Braun（ドイツ、ルートヴィヒ・マクシミリアン大学ミュンヘン）らの論文がNature Structural Molecular Biology誌に掲載されました。本研究は、国際共同研究の成果です。

### The inner nuclear membrane protein Lem2 coordinates RNA degradation at the nuclear periphery

†Caballero LM, Capella M, Barrales RR, Dobrev N, Emden T, Hirano Y, Sreechakram VS, Fischer-Burkart S, Kinugasa Y, Nevers A, Rougemaille M, Sinning I, Fischer T, Hiraoka Y and \*Braun S.

Nat Struct Mol Biol. 2022 Sep 19. doi: 10.1038/s41594-022-00831-6.

<https://www.nature.com/articles/s41594-022-00831-6>

本論文は、核膜タンパク質であるLem2が、ノンコーディングRNAの細胞内での分解を行うことで、細胞核の恒常性を保つ働きをしていることを、分裂酵母で明らかにした。ノンコーディングRNAは、細胞核中に蓄積するとゲノムの不安定化を引き起こすことがある。今回の成果は、核膜が、過剰なノンコーディングRNAの分解を促進することで、クロマチンポテンシャル維持に働くことを明らかにしたものである。

これまでの研究により、核膜タンパク質Lem2は、転写の不活性化に重要な役割を果たすことを見出していた。そこで今回は、Lem2がどの遺伝子の転写を調節しているかを調べるため、lem2遺伝子を破壊した細胞を作成し、RNA-seq法を用いてRNA量を網羅的に解析した。

すると、lem2遺伝子破壊細胞では、正常細胞と比較して、多くのノンコーディングRNAの量が上昇していた（図1）。上昇が見られたノンコーディングRNAの特徴を抽出したところ、減数分裂の進行に重要な働き

を持つものが多数含まれていることが分かった。ところが、解析を進めると、当初の予想と異なり、Lem2が転写の不活性化ではなく、一旦転写されたRNAの分解を促進することで、ノンコーディングRNAを効率的にエキソソーム複合体に渡す役割を持つことが分かった（図2）。

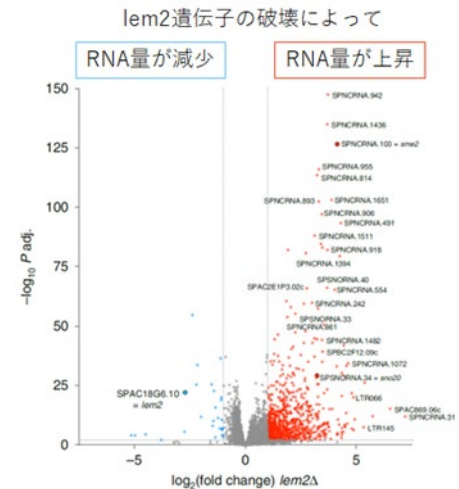


図1 Lem2遺伝子破壊株のRNA量の網羅的解析。横軸は野生型と比較したときのRNAの変化量。0に近いほど変化が少なかったことを示している。縦軸は測定の確からしさ。赤色、水色の点はそれぞれRNA量が有意に上昇もしくは減少した遺伝子を示す。lem2遺伝子の破壊によって多数のノンコーディングRNAの量が上昇していた。

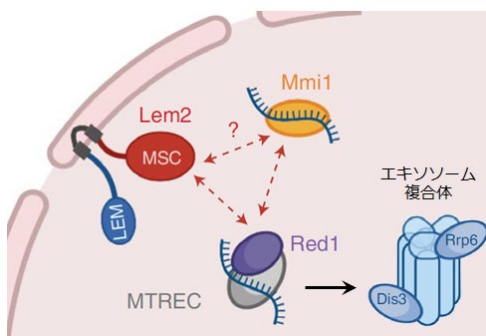
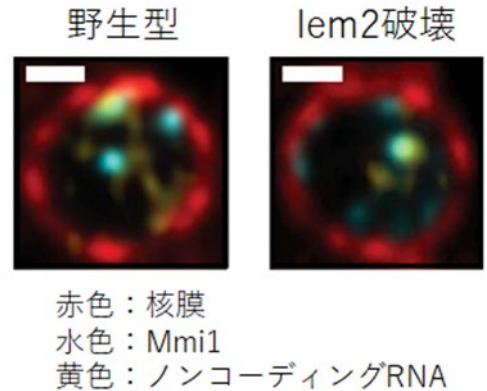


図2. Lem2がノンコーディングRNAの分解を促進する分子機構のモデル図

また、この時分解されるノンコーディングRNAが核内でのようにふるまうかを蛍光顕微鏡で観察したところ、正常細胞ではノンコーディングRNAが核膜に集積しているのに対して、lem2遺伝子破壊細胞では核膜に集積しないことが分かった。これは、ノンコーディングRNAが分解を受けるには、核膜集積が必要であることを示している（図3）。分解を受けるノンコーディングRNAの中には、減数分裂（精子や卵子を作る分裂様式）において重要な働きをするものも含まれていた。今回発見したRNAの分解因子は、ヒトでも、Lem2と共に働くことから、今回得られた知見は、ヒトの不妊治療法の開発に貢献することが期待される。今回の研究で得られた成果は、核膜で行われる新たな遺伝子発現調節様式を明らかにしたもので、画期的な成果と言える。



### 図3. ノンコーディングRNAの核内局在

核膜、ノンコーディングRNA、ノンコーディングRNAのDSR配列を認識するMmi1をそれぞれ赤、黄、水色で蛍光標識し、顕微鏡で観察した。野生型ではノンコーディングRNAとMmi1が核膜に結合しているが（左）、lem2遺伝子を破壊すると、その結合が見られなくなった（右）。

この成果は、大阪大学生命機能研究科のサイトで紹介されました。

「遺伝子発現の最適化、核膜で 一核膜タンパク質による新たな遺伝子発現調節機構を発見！」（阪大）

[https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/ja/research\\_results/papers/detail/1049](https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/ja/research_results/papers/detail/1049)

## 5. 今後の予定

### ■ 第40回染色体ワークショップ・第21回核ダイナミクス研究会 (当領域研究 共催)

日 時：2022年12月20日(火)～21日(水) オンライン

当領域研究者世話人：平谷 伊智朗（理化学研究所）、木村 暁（遺伝学研究所）

### ■ 「染色体研究のこれから」 (当領域研究 共催)

日 時：2023年1月21日(土) 10:30～ 開場

当該領域研究者講演：

原口 徳子「核膜研究から人工核形成へ」

平岡 泰 「染色体の核内時空間配置」

場 所：大阪市中央公会堂 大集会場

世話人：深川 竜郎(大阪大)、**当領域研究世話人** 小布施 力史（大阪大）、木村 宏（東京工業大）

参加登録：



こちらのQRコードから参加登録をお願いいたします。

**編集後記**：本文で紹介されている若手の会2022に行ってきました。若手のいきいきした質疑応答や意見交換をみて、ちょっと感動しました。みなさまおつかれさまでした(NS)。

今年最後のニュースレターとなりました。今年もあっという間の1年でした。来年も楽しい話題をお知らせ出来たらと思います。(TF)。