

1. 「クロマチン動構造 前半戦」 胡桃坂仁志領域代表
2. 国際活動支援班が発足しました。
3. 成果紹介:
 - ① 胡桃坂領域代表らの領域内共同研究による論文が、Open Biology 誌に掲載されました。
 - ② 胡桃坂領域代表らの領域内共同研究による論文が、Sci Rep 誌に掲載されました。
 - ③ 米田(計画研究代表)、岡(計画研究分担)らの領域内共同研究による論文が、eLife 誌に掲載されました。
4. 今後の予定

1. 「クロマチン動構造 前半戦」 胡桃坂仁志領域代表



富士山五合目にて

2015 年度にて、新学術領域研究「動的クロマチン構造と機能」は前半戦を終えます。本領域から発表された論文数は 2015 年 6 月時点で 162 報、そのうち 33 報が領域内での共同研究の成果でした。なかには世界的にインパクトを与える研究成果もありました。それらの成果を中間報告書として取りまとめて 6 月に文科省へ提出し、10 月 16 日にはヒアリングも実施されました。その結果が 2016 年 2 月に公表され、本領域は「A」評価をいただくことができました。これも本領域内外の多くの研究者の皆様からのご支援と叱咤激励の賜物と、心より感謝申し上げます。評価コメントなどは、以下のサイトにて閲覧できます。

http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/hojyo/chukan-jigohyouka/1366612.htm

評価コメントの中に、以下のようなものがございました。

『異なる階層の研究者の共同研究の推進により、個々の成果のみならず階層横断的な共同研究成果も上げており高く評価できる。これは「動的クロマチン構造」という一定の方向性を持った目的意識、コンセプトの共有が浸透し、順調に研究が進展していることを示しており、新たな学問分野創成が期待される。』

これはまさに、本領域の目指す「共同研究を基軸とした学際的な分野の発展」が具現化されつつあるとの評価であり、今後の領域研究にとって大きな励みとなります。後半戦も、本領域の特色を最大限に生かし、領域参加者の皆さまと共にクロマチン動構造研究のより一層の発展を目指していきたいと考えております。

2. 国際活動支援班が発足しました。

国際共同研究加速基金（国際活動支援班）の公募が行われ、「クロマチン動構造」の提案が採択されました。国際共同研究加速基金（国際活動支援班）は、国際共同研究の推進や海外ネットワークの形成（国際的に評価の高い海外研究者の招聘やポストドクターの相互派遣等）の促進を目的としています。H27年度は、国際共同研究や海外ネットワーク形成のための研究員の派遣や招聘を行っています。

📧 海外派遣報告

2015年11月末から2週間ほど、フランス・トゥールーズ第三大学・Kerstin Bystrickyさんの研究室を訪問しました。パリでテロ事件があった直後でしたが、トゥールーズ市内はすっかり落ち着いており、郊外のキャンパスにある宿舎では安心して過ごすことが出来ました。Bystricky研究室では、DNA配列特異的結合タンパク質を利用した可視化法を独自に開発し、特定の遺伝子座の動態をライブイメージングで追っています。今回私は、我々の翻訳後修飾特異的Fabを用いた可視化法（FabLEM）を、彼女らの系へ導入できるかどうか検討するために訪れました。Fabのヒト培養細胞への導入は、ラボの人たちの前で一度デモンストレーションをすると、「百聞は一見に如かず」ですぐに要領を得てくれました。そのあと共に顕微鏡観察を重ねるうちに、現時点での問題点と達成すべき目標が明らかになり、今後フランスと日本でそれぞれどうプロジェクトを進めていくかなどを議論することが出来ました。共同研究をととても良い形で始めることが出来たと思います。

トゥールーズで2週間過ごした後、ドイツ・ドレスデンのマックスプランク研究所に3日間滞在し、Nadine Vastenhouwさんの研究室でLight-sheet顕微鏡を使って、Fabを導入したゼブラフィッシュ初期胚の観察をさせてもらいました。現代的なデザインの建物と、地下の巨大ゼブラフィッシュ飼育施設に気後れする暇もなく、顕微鏡観察・プレゼンテーション・ミーティング・ディスカッションに奔走し、大変有意義な時間を過ごしました。

帰国後は、ヨーロッパの人たちに負けまいと、すぐに実験を再開して、両研究室と頻りに連絡をとりながら課題を進めています。今回の海外派遣で得られた貴重な体験を、今後も国際的な共同研究の発展に大いに役立てていきたいです。
(東工大・木村研究室 佐藤優子)

3. 成果紹介

① 胡桃坂領域代表と大川（計画研究代表）らの領域内共同研究による論文が、Open Biology 誌に掲載されました。

Influence of DNA methylation on positioning and DNA flexibility of nucleosomes with pericentric satellite DNA

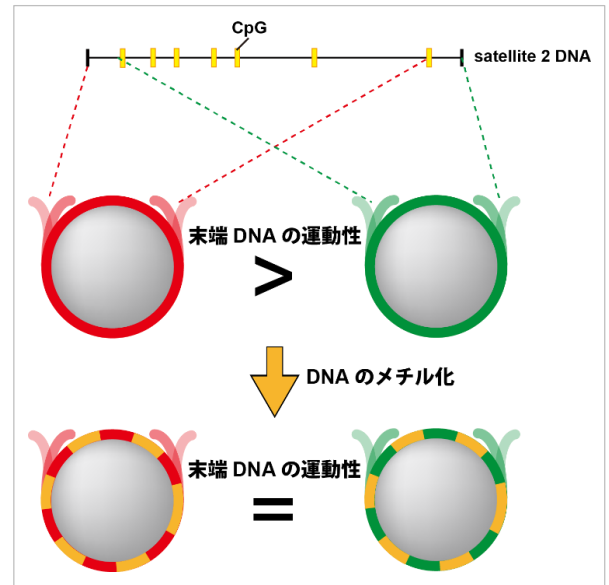
Osakabe A, Adachi F, Arimura Y, Maehara K, Ohkawa Y and Kurumizaka H

Open Biology 2015 5: 150128

<http://rsob.royalsocietypublishing.org/content/5/10/150128>

DNAのメチル化は、重要なエピジェネティックマークの1つである。真核生物においては、CpGダイヌクレオチドのシトシン塩基がメチル化されることが示されており、これが発生や分化と密接に関与していることが明らかにされている。さらに、DNAのメチル化の異常ががん細胞で検出されていることから、DNAのメチル化はゲノムDNAの恒常性維持に重要であることが指摘されている。

る。これまでに、ある種のがん細胞で、ペリセントロメアのサテライト DNA 領域におけるメチル化レベルの減少と、それに伴うヘテロクロマチン構造の不安定化が報告された。しかし、DNA のメチル化がクロマチンの構造へ与える影響は未だ不明であった。そこで本論文では、肝臓がんで低メチル化が報告されているサテライト 2 配列に着目し、クロマチンの基盤構造であるヌクレオソームを用いた生化学および構造生物学的手法によって、DNA メチル化のヌクレオソーム構造と安定性への影響を解析した。サテライト 2 配列を含む再構成ヌクレオソームのポジションを次世代シーケンサーによって解析した結果、DNA のメチル化によってヌクレオソームのポジションが変化することが明らかになった。次に、溶液中におけるヌクレオソームの末端 DNA の運動性を、マイクロコッカルヌクレアーゼを用いた生化学的解析によって評価した。その結果、ヌクレオソームの末端 DNA の運動性が、各ポジションに依存して異なることが示された。さらに、このポジションによるヌクレオソーム末端 DNA の運動性の違いが、DNA のメチル化によって解消されることが明らかになった。一方で、DNA メチル化は、ヌクレオソーム構造には大きな影響を与えないことが X 線結晶構造解析の結果から明らかにされた。これらのことから、DNA のメチル化は、ヌクレオソームのポジションの違いによる末端 DNA の運動性の差異を解消することによって、安定なクロマチンの形成を誘起することが示唆された (図)。これらの結果は、DNA のメチル化異常が原因となる発がんのメカニズムを理解する上で興味深い。



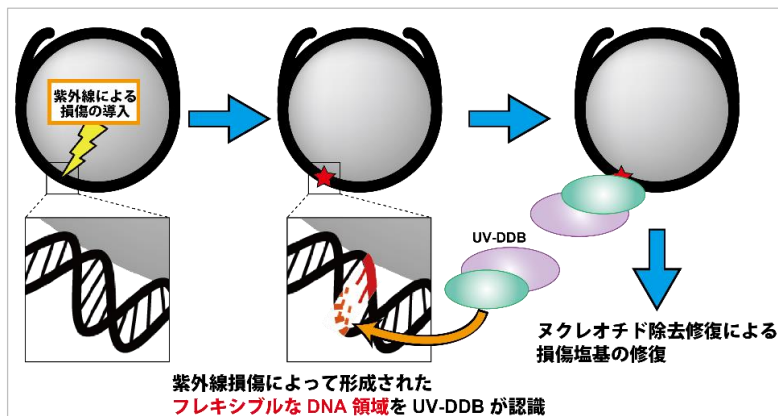
② 胡桃坂領域代表と香川（公募研究代表）らの領域内共同研究による論文が、Scientific Reports 誌に掲載されました。

Structural basis of pyrimidine- pyrimidone (6–4) photoproduct recognition by UV-DDB in the nucleosome

Osakabe A, Tachiwana H, Kagawa W, Horikoshi N, Matsumoto S, Hasegawa M, Matsumoto N, Toga T, Yamamoto J, Hanaoka F, Thomä NH, Sugasawa K, Iwai S, Kurumizaka H

Scientific Reports 2015 5: 16330
<http://www.nature.com/articles/srep16330>

遺伝情報を担うゲノム DNA は、内外的要因によって日々損傷を受ける。その中でも、紫外線は CPD や 6-4 光産物などの塩基架橋損傷を導入することが知られている。この塩基損傷を修復するために、生物はヌクレオチド除去修復と呼ばれる修復機構を獲得している。ヌクレオチド除去修復関連因子群の変異は、色素性乾皮症(XP)の原因として特定されている。真核生物では、ヌクレオチド除去修復反応はクロマチン上で起こると考えられるが、クロマチンにおける損傷塩基の収納機構および認識機構は依然不明であった。そこで本論文では、特定の箇所に 6-4 光産物を導入した DNA を用いて、紫外線損傷塩基を含むヌクレオソームを試験管内で再構成した。再構成ヌクレオソームから得られた単結晶を用いて X 線結晶構造解析を行った結果、導入された紫外線損傷塩基周辺の DNA が非常にフレキシブルになっていることが明らかになった。さらに、ヌクレオソーム中の損傷塩基の認識機構を明らかにするために、DNA 損傷を認識するタンパク質である UV-DDB を用い



て生化学的解析を行った。その結果、UV-DDB は、紫外線損傷の導入によってフレキシブルになった DNA 領域を特異的に認識するというメカニズムを新たに明らかにした (図)。本研究により、色素性乾皮症発症のメカニズムの解明やその治療への応用のための重要な知見を得た。本研究成果は、日経産業新聞 (2015 年 11 月 25 日掲載) に報道された。

③ 岡 (計画研究分担)、米田 (計画研究代表)、大川 (計画研究代表)、木村 (計画研究代表) らによる領域内共同研究が eLife 誌に掲載されました。

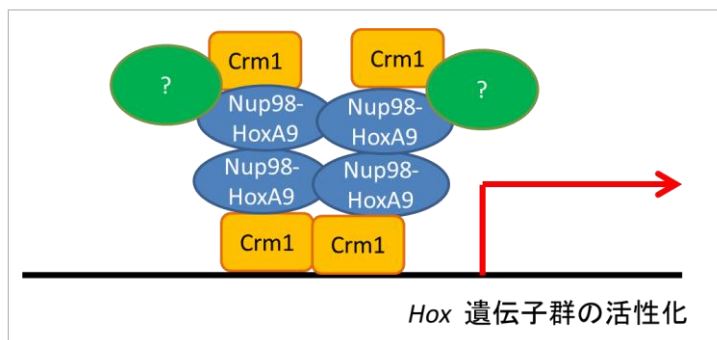
Chromatin-prebound Crm1 recruits Nup98-HoxA9 fusion to induce aberrant expression of Hox cluster genes

Oka M, Mura S, Yamada K, Sangel P, Hirata S, Maehara K, Kawakami K, Tachibana T, Ohkawa Y, Kimura H, Yoneda Y

eLife 2016; 5: e09540
<http://elifesciences.org/content/5/e09540v1>

核と細胞質間の物質輸送の通過点として機能する核膜孔複合体は、ヌクレオポリンと呼ばれる約 30 種類のタンパク質で構成される。ヌクレオポリンの一つである Nup98 の遺伝子は白血病で染色体の転座により様々な遺伝子との融合遺伝子を形成し、さらに、その遺伝子産物である Nup98 融合タンパク質の発現が白血病を引き起こす事が知られている。Nup98 と転写因子 HoxA9 との融合タンパク質 Nup98-HoxA9 は核内で特徴的なドット構造を形成することが知られていたが、その機能はこれまで不明のままであった。

我々は Nup98-HoxA9 のドット構造が核内でランダムに局在するのではなく、DAPI 染色で強く染まるヘテロクロマチン領域の近傍 (特に条件的ヘテロクロマチン) に局在することを見いだした。また Nup98-HoxA9 をマウス ES 細胞で発現させると、細胞分化に重要な働きをするホメオボックス (Hox) 遺伝子群の発現が選択的に活性化されることが分かった。そこで Nup98-HoxA9 のゲノム上での結合部位を解析した結果、ES 細胞では Nup98-HoxA9 が 4 つすべての Hox 遺伝子クラスター領域 (Hox-A, -B, -C, -D) に集積していることが明らかとなった。したがって Nup98-HoxA9 の結合によって局所的な遺伝子発現の活性化が引き起こされていることが示唆された。さらに、Nup98 と相互作用することが知られている核外輸送因子 Crm1 (Chromosome region maintenance 1; あるいは Exportin1/Xpo1 と呼ばれる) があらかじめ Hox 遺伝子クラスター領域に結合しており、Nup98-HoxA9 をリクルートしていることが明らかになった (図)。Nup98-HoxA9 を発現する白血病は予後が悪いことが知られており、本研究成果により新たな作用機序を持つ治療薬の開発が期待できる。



4. 今後の予定

第3回 ヒストンバリエーション研究会

日時：平成28年2月28日(日)13時より

場所：早稲田大学 先端生命医科学センター セミナールーム3

※参加申し込み・事前登録不要



**第3回
ヒストンバリエーション研究会**

平成28年2月28日(日)13時より
早稲田大学 先端生命医科学センター セミナールーム3

13:00-14:20	14:35-15:50	16:10-17:00
名古屋市立大学 中山 潤一 Gregor Mendel Institute 河島 友和 東北大学 日下部 将之	筑波大学 奥脇 暢 九州大学 前原 一満 早稲田大学 田口 裕之	東北薬科大学 関 政幸 広島大学 田代 聡

問い合わせ先：胡桃坂 仁志 (早稲田大学理工学術院、構造生物・創薬研究所)
E-mail: kurumizaka@waseda.jp TEL:03-5369-7315
共催：早稲田大学総合研究機構、新学術領域研究 動的クロマチン構造と機能

編集後記：中間評価も無事終了し、本新学術領域は後半戦を迎えようとしています。A+をいただけなかったのは残念ですが、後半で更なる成果を上げて、最終評価では最高の評価をいただけるように頑張っていきたいと思います。とは言うものの、今年は年明け早々にインフルエンザ様の病に倒れてしまいました(熱が出はじめてすぐに検査した結果は陰性でしたが、その後39度の熱が二日間続きました)。これを戒めとして、いまさらですが少しずつ体力をつけるべく何かはじめようかなと思っています。年度末は何かとたてこんで体力が落ちてしまいがちだと思いますので、皆様もお気を付けてお過ごしください。

Hiki