

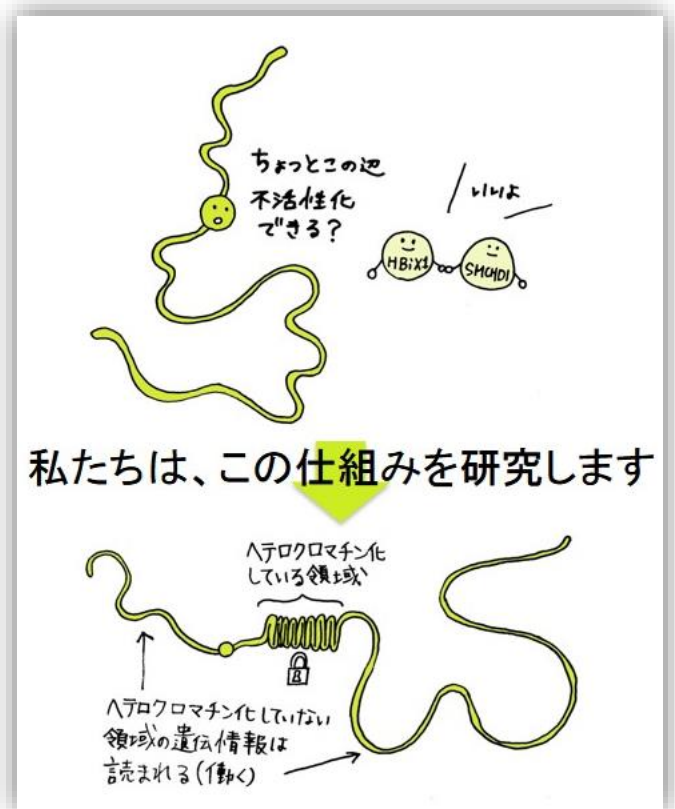
1. 研究紹介：【北海道大・小布施】、【大阪大・木村、山縣】
2. アウトリーチ活動：日本科学未来館ブログ「DNA をあやつるアイツを追い！」
3. ミーティング報告：EMBO Conference Series on Nuclear Structure and Dynamics
4. 成果紹介：胡桃坂グループの研究結果が Nucleic Acids Research 誌に掲載されました。
5. 受賞報告：米田班員が武田医学賞を受賞
6. 今後の予定

1. 研究紹介

【計画研究ウ ヘテロクロマチンの構造と機能の理解】

研究代表者：小布施 カ史（北海道大学 先端生命科学研究院・教授）

クロマチンは、ヌクレオソームを基本単位として、これを構成する DNA やヒストンの化学修飾などを目印として、特異的なタンパク質複合体が結合する巨大な複合体である。その高次構造は、クロマチン間相互作用や核内構造体との相互作用など、様々な階層から成り立っている。これらの階層を構成する因子や相互作用は、必ずしもヌクレオソームを基点として一方向に組み上がっているのではなく、互いに補いあい作用しあいながら、転写の抑制や発現などの状態を定常的に維持する性質（頑強性）を持つと考えられる。クロマチンの階層の一つの要としてヘテロクロマチンが挙げられる。ヘテロクロマチンは細胞周期を通して凝縮したクロマチン構造であり、頑強性と可塑性とを兼ね備えた性質により遺伝子発現制御機構に必須な役割を果たしている。本研究では、ヘテロクロマチンの分子ネットワークを基軸に、ヒストン修飾酵素群の複合体形成と染色体上の分布を、ヒストン修飾の分布と対応づけて明らかにし、ヘテロクロマチンの頑強性と可塑性の分子メカニズムを解明する。また、不活性 X 染色体のヘテロクロマチン化に必須な H3K9me3-SMCHD1 複合体を基軸に、ヘテロクロマチン構造形成への RNA の関与と分子ネットワークを明らかにする。これらの知見により、ヘテロクロマチンの構造と機能を分子レベルで理解する。



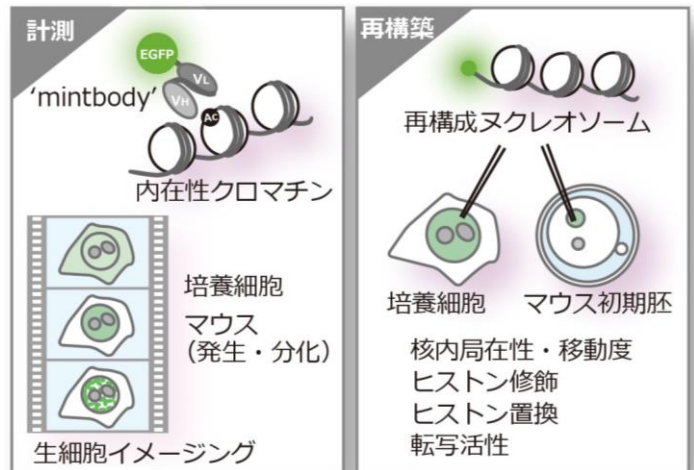
【計画研究工 計測と再構築による生細胞内クロマチンダイナミクスの高次元的理解】

研究代表者：木村 宏（大阪大学大学院 生命機能研究科・准教授）

研究分担者：山縣 一夫（大阪大学 微生物病研究所・特任准教授）

種々の生命現象におけるクロマチン構造の制御と意義を理解するためには、生細胞内のクロマチンダイナミクスをさまざまな時間軸で高次元的に捉える必要がある。本研究では、生細胞・生体内エピゲノム修飾可視化技術の開発を通じて、特定のヒストン修飾を持つクロマチンの動態の「計測」と再構成ポリヌクレオソームを用いた「再構築」を行うことで、生細胞・生体内におけるクロマチンの動的変化とその意義を明らかにすることを旨とする。具体的には、ヒストン修飾可視化プローブである修飾特異的細胞内抗体（mintbody; modification-specific intracellular antibody）や DNA メチル化可視化プローブ（GFP-MBD）を発現させたモデル生物を用いて、それらの時空間動態を明らかにする。

また、蛍光標識した再構成ヌクレオソームを培養細胞や受精卵の核に導入して、その動態や機能発現を計測することで、ヒストンバリエーションやヒストン修飾の意義を明らかにする。本研究による成果は、クロマチン関連基礎研究にとどまらず、再生医療、生殖医療、薬剤開発等にも広く波及効果が期待できる。



2. アウトリーチ活動



■日本科学未来館ブログ「DNAをあやつるアイツを追え！」

8月25日に千里ライフサイエンスセンターにおいて開催された、本領域主催の一般公開シンポジウム「DNAをあやつる生物のしくみ」が、日本科学未来館ブログで紹介されました。記事では、遺伝子配列を「言葉」に例えながら、各種の細胞が遺伝子のレパートリーを選択して多様性を実現する仕組みについて、わかりやすく解説されています。

<http://blog.miraikan.jst.go.jp/topics/2013092932106#more-32106>

3. ミーティング報告

2013年10月2日から5日間、南フランスのアヴィニョンの近く、L'Isle sur la Sorgue (リル・シュル・ラ・ソルグ) という街で“EMBO Conference Series on Nuclear Structure and Dynamics”が開催されました。本学会シリーズは、クロマチン・細胞核を研究するヨーロッパの研究者らで構成されている Epigenesys などの組織に支援され、2005年より一年おきにフランスで行われています。今回で5回目となるそうです。



学会会場 Domaine de Mousquet



街中を流れるソルグ川

本会議では、間期細胞核イメージングを中心とした研究に加え、Hi-C、ChIP、高速シーケンス、人工ヌクレアーゼによるゲノム編集、超解像顕微鏡などの新規技術を用いた研究がさかんに披露され、研究分野に激しい流れがあることを感じました。話題も、間期および分裂期染色体の構造、DNA の転写・複製・修復、核内 RNA や疾患など多岐にわたっていました。その中で印象的なものを、簡単に紹介します。

遺伝子の核内配置は、転写活性に相関があることは以前より示されてきました。例えば、核膜近傍にある遺伝子は転写抑制で、核内部にある遺伝子は転写活性の傾向がある、などです。しかし、遺伝子の配置が転写活性を規定するのか、またはその逆で転写制御の結果、遺伝子の核内配置が規定されるのか、いわゆる“卵が先か、ニワトリが先か (chicken and egg problem)”といった問題は未解決でした。Wendy Bickmore 博士 (エジンバラ大学) は、ES 細胞の分化過程で転写が活性化され、それとともに核内に移動する遺伝子座に着目して、この問題に取り組みました。この遺伝子座に非常に強力な転写因子を人工的に結合させて、転

写を活性化させたところ、それだけで遺伝子座が核内部に移動しました。また、クロマチンの脱凝縮を誘導するペプチドを遺伝子座に結合させるだけでも、核の内部に移動させることもできました。これらのことから、遺伝子の核内配置は、クロマチンリモデリングとそれに続く転写活性化の結果である、と結論づけました。また、Keynote speaker の Susan Gasser 博士 (FMI) は、ヘテロクロマチンの核膜周辺への局在に着目しながら、*C. elegans* における RNAi スクリーニング解析系を用いて、同様の問題に取り組みました。ヘテロクロマチンが核膜周辺に局在できないノックダウン個体でも、ヒストン H3K9 メチル化はそのまま保持されており、遺伝子もサイレンシングされたままであることなどから、ヘテロクロマチンの核膜周辺への局在は、H3K9 のメチル化を介した遺伝子のサイレンシングの結果である、と結論づけました。どちらも、遺伝子の核内局在は遺伝子の活性 (抑制) の結果である、という概念を支持するものでした。

細胞分裂期に、染色体が高度に凝縮して他の染色体から分離することは、娘細胞に適切に染色体を分配するために重要で、その不全は、がんなどの原因となり得ます。分裂期の染色体がどのような分子構造であるかは、長い間研究されていますが、いまだ不明な点が残されています。Leonid Mirny 博士 (MIT) と Job Dekker 博士 (UMass) は、Hi-C 技術を分裂中期染色体に応用しました。既に、同技術を用いた間期染色体の研究では、いわゆる TAD (Topologically associating domains) とよばれる数 Mb におよぶ大きな高次クロマチンドメインが形成されていることが示されています。分裂期染色体では、この構造が消失し、80-120 kb のループが連続的に形成され、それがさらに、高次に凝縮している、と提唱しました。このモデルには確固としたスキャフォールドは存在せず、むしろ、より低次元で連続的にループが構築されることこそが重要である、という主張でした。ディスカッションでは、Laemmli, Paulson, Earnshaw らの 1970 年代の染色体構造研究で得られた、ループ構造を示唆する結果などと照らし合わせており、新しいテクノロジーを導入して異なる局面から、古典的な問題を解く、という内容で、大変興味深かったです。

また、3C, 4C, 5C, Hi-C 技術は、Edith Heard 博士 (CNRS) らの X 染色体の不活化の研究などを筆頭に、会議全体をとおして種々の発表に登場し、圧倒的な威力を感じました。

本会議には、日本からも平野達也さん (理研)、深川竜郎さん (遺伝研) が招待講演者としてそれぞれ、分裂期染色体の凝縮メカニズム、ネオセントロメアの構築などについての研究成果を発表されたほか、増井修さん (理研)、原裕貴さん (現 EMBL、元遺伝研)、松田厚志さん (口頭発表、NICT/大阪大学)、筆者の斉藤典子 (熊本大学) が参加し、発表やディスカッションを行い、国内外のクロマチン・細胞核の研究者との交流を行いました。 (熊本大学・斉藤典子)



日本からの参加者 (一部)。左から、松田厚志さん (NICT/大阪大学)、増井修さん (理研)、深川竜郎さん (遺伝研)、原裕貴さん (現 EMBL、元遺伝研)

4. 成果紹介

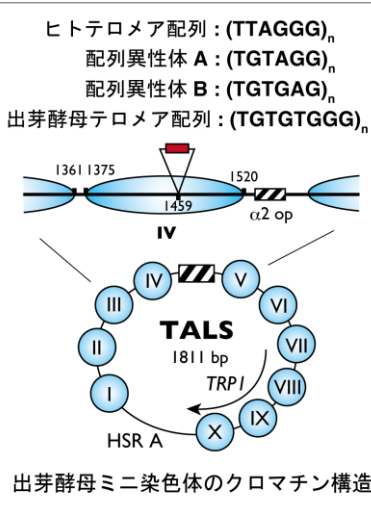
胡桃坂仁志領域代表らの論文が Nucleic Acids Research 誌に掲載されました。

Telomeric repeats act as nucleosome-disfavouring sequences *in vivo*.

Ichikawa Y., Morohashi N., Nishimura Y., *Kurumizaka H., *Shimizu M.

Nucleic Acids Res. First published online: October 29, 2013

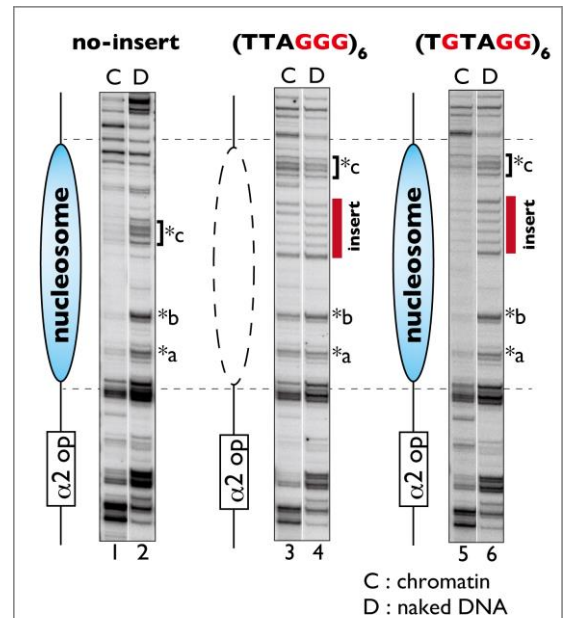
<http://nar.oxfordjournals.org/content/early/2013/10/29/nar.gkt1006.full>



真核生物ゲノム DNA の末端は、テロメアと呼ばれる特殊な染色体領域を形成している。テロメアはゲノムの安定な維持において非常に重要な領域であり、テロメアの不安定化は細胞の老化やガン化と深く関わっている。我々は、テロメア・クロマチンの形成と機能発現機構を理解するために、テロメア DNA 配列がクロマチンの基本構造であるヌクレオソームの形成に及ぼす影響を解析した。本論文では、出芽酵母ミニ染色体を用いて、テロメア反復配列がヌクレオソーム構造に及ぼす影響を、塩基対レベルの高分解能で *in vivo* にて解析した。

ヒトテロメア反復配列 (TTAGGG)_n、または出芽酵母テロメア反復配列 (TGTGTGGG)_n を出芽酵母ミニ染色体に挿入し、

その領域のクロマチン構造を Micrococcal nuclease の切断によって解析した。Micrococcal nuclease は、ヌクレオソーム中の DNA は切断しないが、リンカー DNA を優先的に切断することが知られている。本解析の結果、ヒトおよび酵母のテロメア反復配列は、ミニ染色体上でのヌクレオソーム形成を阻害することが明らかになった。一方で、ヒトテロメア反復配列の配列異性体である (TGTAGG)_n や (TGTGAG)_n はヌクレオソームを効率良く形成することを見いだした。以上の結果から、テロメア反復配列は、*in vivo* においてヌクレオソーム形成に対して阻害的に働き、その性質には反復配列中に存在する 3 つの連続したグアニン残基が必須であることが明らかになった。テロメア反復配列のこのような特性は、テロメア・クロマチンの高次構造やダイナミクスに影響を与え、テロメア・クロマチンの機能発現を理解するために重要であると考えられる。



ヒトテロメア反復配列の挿入によりヌクレオソーム形成が阻害された(中央)。一方、配列異性体はヌクレオソームに取り込まれた(右)

5. 受賞報告

米田悦啓班員が、「核—細胞質間分子輸送機構解明に基づく高次生命機能の理解に関する研究」で、武田科学振興財団より武田医学賞を受賞しました。贈呈式は、11月12日(火)午後6時よりホテルオークラ(東京)で行われる予定です。

http://www.takeda-sci.or.jp/business/doc/2013_prize.pdf

大阪大学のマスコット・マチカネワニと



6. 今後の予定

第 22 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ

日時：2013 年 11 月 20 日（水）13:30 ～ 22 日（金）昼頃（予定）

会場：ホテルニュー水戸屋 宮城県仙台市太白区秋保町湯元薬師 102

主催：第 22 回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ 運営委員会

岩崎博史（東京工業大）、和賀祥（日本女子大）、菱田卓（学習院大）

共催：文部科学省新学術領域研究「染色体適応」「ゲノム普遍的制御」「非コード DNA」「クロマチン動構造」

<http://www-cc.gakushuin.ac.jp/~20139165>

第 31 回 染色体ワークショップ・第 12 回 核ダイナミクス研究会

日時：2013 年 11 月 25 日（月）14 時 ～ 27 日（水）13 時

会場：ホテルおかだ 神奈川県足柄下郡箱根町湯本茶屋 191

主催：第 31 回 染色体ワークショップ・第 12 回核ダイナミクス研究会合同開催事務局 今本尚子（理研）、吉村成弘（京大）

後援：文部科学省新学術領域研究「クロマチン動構造」他

申し込み・問い合わせ先：[chromosomenucleus.goudou\[a\]gmail.com](mailto:chromosomenucleus.goudou[a]gmail.com)

（[a]を@に変えてください）

新学術領域「クロマチン動構造」若手の会 第 1 回 シンポジウム

日時：2013 年 12 月 7 日（土）13 時～ 18 時

会場：早稲田大学先端生命科学センター（TWIns）

主催：文部科学省新学術領域研究「クロマチン動構造」若手の会

<http://nucleosome.kyushu-u.ac.jp/workshop/20131207.html>

新学術領域「クロマチン動構造」若手の会 第 1 回 シンポジウム

海外で活躍する若手研究者が語る 最先端クロマチン研究

2013 年 12 月 7 日（土）13:00～18:00 (12:30 open)
早稲田大学先端生命医学センター (TWIns)

Keynote Address:
‘Gene regulation in cellular senescence’
成田 匡志
Cancer Research UK

Speakers:
Emory Univ. · Xiaodong Cheng lab.
橋本 秀春 ‘Structural studies of DNA demethylation-related glycosylases; MBD4 glycosylase, and TIG glycosylase’
Northwestern Univ. · Robert Goldman lab.
志見 剛 ‘The nuclear lamin networks: Defining the chromatin landscape’
Stanford Univ. · Roger Kornberg lab.
永井 成樹 ‘Transcribing native chromatin *in vitro*’
Harvard Univ. · Yi Zhang lab.
井上 梓 ‘Nucleosome assembly is required for nuclear pore complex assembly’
Cambridge Univ. · John Gurdon lab.
宮本 圭 ‘Transcriptional reprogramming of mammalian nuclei by maternal factors’
Princeton Univ. · Jason Lieb lab.
池上 浩太 ‘Unexpected lamin A/C interactions with active genes are altered in cells from progeria patients’
Waseda Univ. · Hiotoshi Kurumizaka lab.
佐藤 浩一 ‘DNA repair factor FANCD2 is a histone chaperone’
Kyushu Univ. · Yasuyuki Ohkawa lab.
原田 哲仁 ‘The lineage potential of skeletal muscle is dictated by histone H3 variants’

Access: 都営地下鉄大江戸線 若松河田駅より徒歩5分
都営地下鉄新宿線 曙橋より徒歩8分

Organizers: 佐藤 浩一 (早稲田大学)、胡桃板 仁志 (早稲田大学)、木村 室 (大阪大学)

事前の参加登録は必要ありません (参加費無料)
お問い合わせ: koichi-sato@aoni.waseda.jp
<http://nucleosome.kyushu-u.ac.jp/workshop.html>

編集後記：科研費申請も一段落し、少しメ切から解放されたかと思いきや、年末・年度末が近付いており、どことなく焦燥感に駆られる日々を過ごしています。さて、ありがたいことに、このニュースレターを楽しみにしているという声を伺いました。発行間隔は基本的に不定期ですが、今のところ約 6 週間に一度（3 カ月に 2 回程度）を考えています。引き続きよろしく申し上げます。

HiKi