

1. 研究紹介：【医薬基盤研・米田、大阪大学・岡、安原】、【熊本大学・斉藤、東北大学・原田】
2. アウトリーチ活動
3. 成果紹介：胡桃坂領域代表らの成果が Acta Crystallographica 誌に掲載されました。
4. 今後の予定

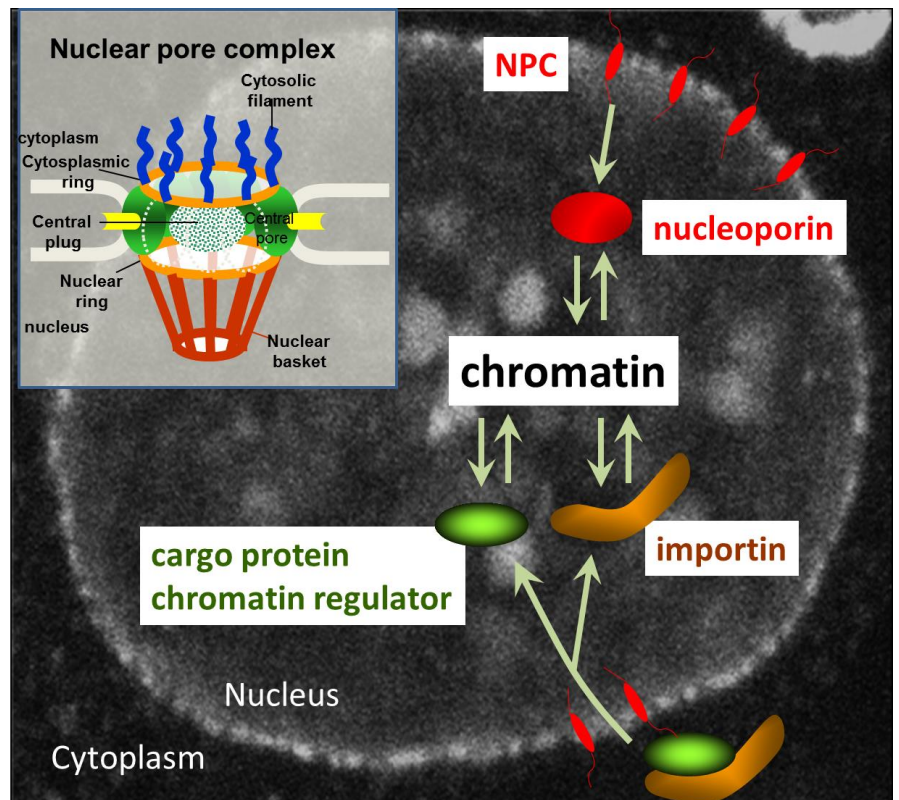
1. 研究紹介

【計画研究力 核膜孔複合体構成因子・核輸送因子によるクロマチン動態制御の解明】

研究代表者：米田 悦啓（医薬基盤研・理事長）
 研究分担者：岡 正啓（大阪大学生命機能研究科・助教）
 研究分担者：安原 徳子（大阪大学生命機能研究科・特任助教）

真核生物の細胞核は核膜により細胞質と隔てられており、核内外への分子の移動は核膜孔を介する核輸送により選択的におこなわれる。このような選択的核輸送は核内の環境をコントロールし、遺伝情報を適切に利用するのに不可欠であり、細胞の様々な活動に重要な役割を果たす。細胞質で翻訳されたクロマチン制御因子を適切なタイミングで核へと輸送することはクロマチン構造の維持に重要であると考えられる。そこでクロマチン制御因子の核—細胞質間輸送のメカニズムを解析し、その制御機構を明らかにする。またこれまでに核—細胞質間の分子輸送を担う輸

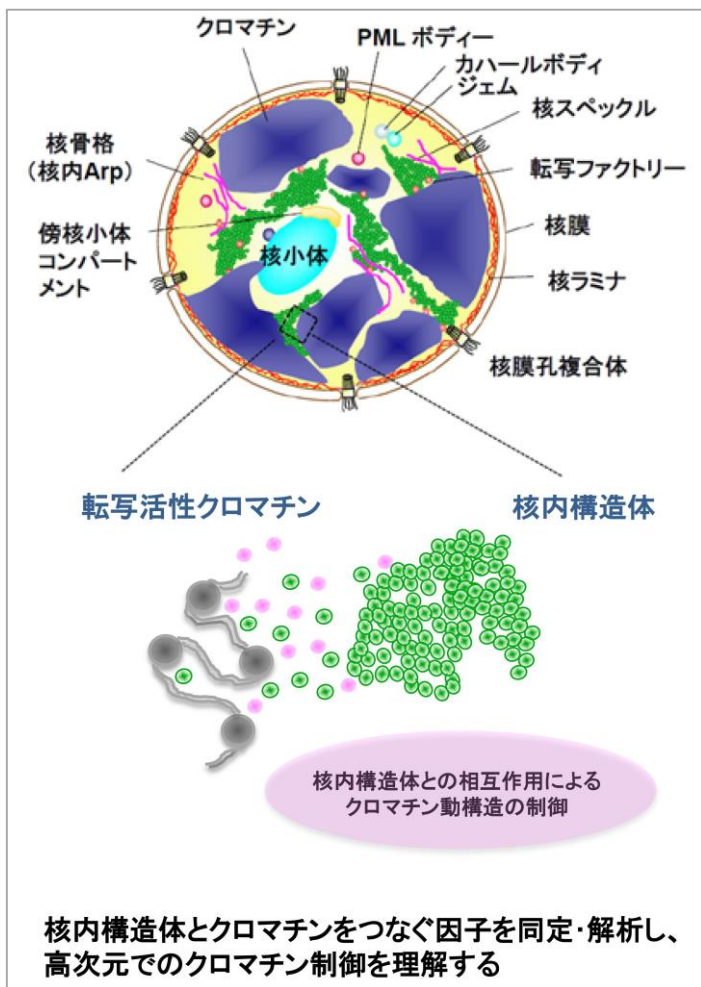
送因子(Importin)や核膜孔構成因子（ヌクレオポリン）などの核輸送制御因子が核内でクロマチンと相互作用を示すこと、さらに、それらの相互作用が細胞分化やストレス応答などの細胞内環境に応じて変化することが報告されている。そこで、本研究では領域内の共同研究を通してヌクレオポリンや Importin とクロマチンの相互作用の物理的・機能的な相互作用の解析を行い、その生理的な意義を明らかにする。さらに、核輸送制御因子の機能破綻とがんや白血病などの病態との関連に着目し、ヌクレオポリン・核輸送因子による動的クロマチン構造制御の視点から病態メカニズムを明らかにすることを旨とする。



【計画研究キ 核内構造体とのインタープレイによるクロマチン動構造の制御】

研究代表者：齊藤 典子（熊本大学 発生医学研究所・准教授）

研究分担者：原田 昌彦（東北大学大学院 農学研究科・准教授）



細胞核内は極めて不均一な環境で、クロマチンは、核小体、核スペックル、核骨格など種々の核内構造体に取り囲まれている。クロマチンの機能や動態は、これらとの相互作用により制御されていると考えられている。核内構造はがんを含む疾患や発生・分化段階で顕著に変化し、その構成因子の変異は、神経変性疾患や早老症などの一連の疾患に関わる。しかしその背景にある分子機序は不明である。本研究では、核内構造体とクロマチンの相互作用に関わるものを I/F (インターフェイス) 因子と位置づけて、それらの同定と機能解析を行う。まず培養細胞株に対して siRNA ライブラリー導入を行い、発現の減弱によって核構造の形態変化を誘導する因子をスクリーニングする。核内構造体の変化の方向性は、ハイコンテンツ画像解析技術や機械学習パターン認識システムによって客観的に評価する。このうち、クロマチン機能に関わる可能性のある因子に関して、その分子メカニズムの解析を行う。さらに、疾患や発生分化における核構造変化の責任因子である可能性を検証する。本研究により、核内構造体とクロマチンをつなぐ因子を軸とする高次元でのク

ロマチン制御が理解されるとともに、がんなどでみられる核の異型や、発生・分化過程におけるダイナミックな核構造の変性の機序が理解されることが期待される。

2. アウトリーチ活動

① 第 22 回細胞生物学ワークショップ 顕微鏡トレーニングコース 2 -中級から上級-

12月16-18日に北海道大学で行われた第22回細胞生物学ワークショップにおいて、木村班員、原口班員が講演などを行いました。

<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/infmcd/ws/ws22/schedule.html>

② 1st AIST International Imaging Workshop

1月21日、産総研主催の国際イメージングワークショップにおいて、木村班員が講演を行いました。

<https://unit.aist.go.jp/biomed-ri/ci/event/AIST%20Imaging%20Workshop%202014.pdf>

3. 成果紹介

胡桃坂領域代表らの領域内共同研究による論文が、Acta Crystallographica 誌に掲載されました。

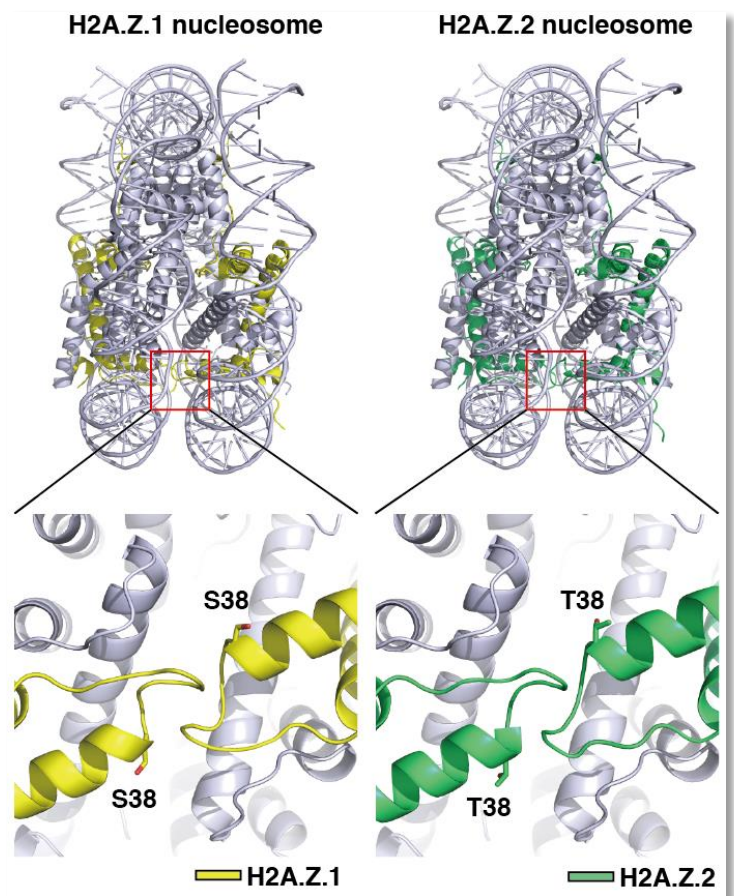
Structural polymorphism in the L1 loop regions of human H2A.Z.1 and H2A.Z.2

Horikoshi N, Sato K, Shimada K, Arimura Y, Osakabe A, Tachiwana H, Hayashi-Takanaka Y, Iwasaki W, Kagawa W, Harata M, Kimura H and *Kurumizaka H

Acta Cryst. 2013 D69;2431-2439

<http://journals.iucr.org/d/issues/2013/12/00/mv5091/index.html>

クロマチンの最小単位であるヌクレオソームは、ヒストン H2A、H2B、H3、H4 を 2 分子ずつ含むヒストン 8 量体に、DNA が 146 塩基巻き付いた円盤状の構造体である。ヒストン H2A、H2B、H3 には、高い相同性を有するヒストンバリエントが多く存在し、ヒストンバリエントがクロマチンに取り込まれることで、特異的な高次クロマチン構造が形成されることが示唆されている。ヒストン H2A のバリエントである H2A.Z には、H2A.Z.1 と H2A.Z.2 の 2 つの isoform が存在し、DNA の転写や修復などのさまざまな DNA 代謝に関与することが報告されている。H2A.Z.1 と H2A.Z.2 は、細胞増殖や遺伝子発現調節において異なる機能を有することが示唆されているが、それぞれの機能についての詳細な違いは明らかになっていない。本論文では、ヒト H2A.Z.1 および H2A.Z.2 を含むヌクレオソームの結晶構造解析、および FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching) による H2A.Z.1 と H2A.Z.2 の細胞内動態を解析した。結晶構造解析から、ヌクレオソーム中で 2 分子の H2A.Z が相互作用する領域である L1 loop に、H2A.Z.1



と H2A.Z.2 との間で構造的な違いがあることが明らかとなった。この領域のアミノ酸配列は、H2A.Z.1 と H2A.Z.2 で同一であり、この構造多形の原因の 1 つとして H2A.Z.1、H2A.Z.2 の L1 loop の運動性が高いことが考えられた。さらに、L1 loop 直前に存在する 38 番目のアミノ酸の違い(H2A.Z.1 ではセリン、H2A.Z.2 ではスレオニン)が、L1 loop における構造多形を誘引する原因と考えられた。

H2A.Z.1 と H2A.Z.2 の細胞内動態について、FRAP 法により解析したところ、通常の H2A と比較して、H2A.Z.1 は細胞核内での運動性が高いが、H2A.Z.2 は H2A とほぼ同程度であることが明らかになった。さらに、H2A.Z.1、H2A.Z.2 の 38 番目のアミノ酸を置換した H2A.Z.1 S38T、H2A.Z.2 T38S を用いた FRAP 解析から、38 番目のアミノ酸が、H2A.Z.1 および H2A.Z.2 の細胞核内での動的性質に部分的に働いていることが判明した。これらの結果から、38 番目のアミノ酸の違い、および L1 loop の柔軟性が H2A.Z.1、H2A.Z.2 の動的性質および機能に重要であることが示唆された。

4. 今後の予定

① “よく分かる次世代シーケンサー解析” ～最先端トランスクリプトーム解析～

開催期間：3月17-19日、13:00～16:30

開催場所：九州大学 馬出キャンパス

主催：九州大学教育研究プログラム・研究拠点形成プロジェクト「ゲノム・エピゲノム解析拠点」

共催：新学術領域研究「動的クロマチン構造と機能」

内容：次世代シーケンサー(NGS)解析は、様々な研究者が取り入れています。NGS解析にはWetと呼ばれる分子生物学的手法と、Dryと呼ばれる計算科学の手法の両方が必要です。この両者の連携が解析の成功のカギを握っています。そこで、WetからDryまでの最先端の研究者を招いて、特にトランスクリプトーム解析手法についてのセミナー（1時間）と人数を限定したトレーニング（1.5-2時間程度）を開催します。

お申込み、お問い合わせ先：seminarseries0317@gmail.com

申込〆切：2月14日

② 高等研カンファレンス 2014「Chromatin Decoding」

開催期間：5月12-15日

開催場所：公益財団法人国際高等研究所

主催：公益財団法人国際高等研究所

後援（予定）：文部科学省、日本学術振興会、京都府、関西経済連合会、関西文化学術研究都市推進機構、日本細胞生物学会、日本生化学学会、日本分子生物学会、日本RNA学会

協力：文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「動的クロマチン構造と機能」「ゲノム複製、修復、転写のカップリングと普遍的なクロマチン構造変換機構」「転写サイクル」「ゲノムを支える非コードDNA領域の機能」

詳しくはこちらをご覧ください。

http://www.iias.or.jp/research/iias_conference/2014/info.html

③ 第14回 日本蛋白質科学会年会

開催期間：6月25-27日

開催場所：ワークピア横浜/横浜ホールマリネリア

本領域協賛のワークショップ「クロマチンの動的構造とDNA機能発現機構」（オーガナイザー：胡桃坂・河野）があります。

詳しくはこちらをご覧ください。

<http://www.aeplan.co.jp/pssj2014/index.html>

編集後記：2014年が明けて早や1月が過ぎました。遅ればせながら、本年もどうぞよろしくお願ひします。午年ということで、何事も“うま”くいくことを願っております。先日、衝撃的なSTAP (stimulus-triggered acquisition of pluripotency) 細胞の発表がありました。酸性処理でクロマチンがどう変化するのか、興味深いところです。 HiKi