



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」平成30年度-34年度

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

Twitter: https://twitter.com/CP_Publicity

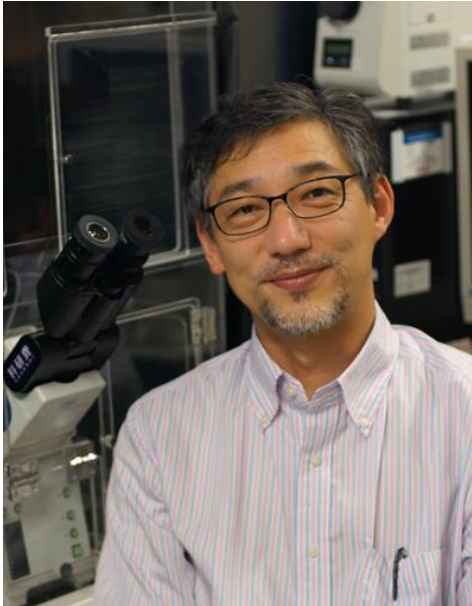
クロマチン潜在能

News Letter No.1 Sept, 2018

1. 領域発足のご挨拶・木村宏領域代表
2. 第一回班会議・総括班会議レポート
3. 新学術領域「クロマチン動構造」胡桃坂仁志領域代表からのバトン
4. 若手支援・アウトリーチ活動
5. 成果紹介
6. 研究組織（計画研究）
7. その他
8. 今後の予定

1. 領域発足のご挨拶・木村宏領域代表

新学術領域「クロマチン潜在能」が発足しました。この領域は、前身の「クロマチン動構造（代表：胡桃坂仁志）」の成果や技術、国内外ネットワークを引き継ぎ、クロマチンと細胞核の研究を行い、遺伝子発現制御の基盤としてクロマチンが持つ潜在能力を明らかにしていきます。



近年の網羅的解析により、クロマチンの修飾やドメイン構造、および、それらと遺伝子発現の関係などが明らかになってきました。しかし、細胞の中で遺伝子の転写がいつ、どこで、どのように起こるのか、という根本的な問題は解明されていません。一方、生細胞イメージングにより、転写が起こる瞬間を捉えることができるようになってきました。このような技術を用いることで、転写されやすいクロマチンと転写されにくいクロマチンの実体を明らかにできると考えました。クロマチンを介した遺伝子発現の制御は、ヌクレオソームレベルからクロマチンドメイン、細胞核構造との相互作用まで、様々な階層で行われていると考えられます。本新学術領域では、領域内の連携により、異なる階層をシームレスにつないでクロマチン潜在能の実体の解明

を目指します。特に、「定量計測」や「モデル化」を重視しています。遺伝子発現制御の研究は、基礎研究の中でも最も基礎的な分野です。国際的な競争も激しいですが、独創的な技術やアイデアにより、重要な成果を生み出していきたいと考えています。公募研究の募集も開始しています。5年間よろしく申し上げます。

公募要領が公開されました

文部科学省ホームページ、下記pdfファイル p.66に記載。

https://www.mext.go.jp/component/a_menu/science/detail/_icsFiles/afieldfile/2018/09/12/1394562_01_1_1.pdf

クロマチンポテンシャル（ホームページ）の公募情報

<http://www.nibb.ac.jp/potential/essential/index.html>

2. 第一回領域会議・総括班会議レポート

2018年9月1日(土)-2日(日)、国立遺伝学研究所（静岡県三島市）において、本新学術領域の第1回領域会議が開催されました。本領域の計画研究代表者・分担者・研究協力者に、領域評価者・助言者の先生方、文部科学省学術調査官の方にも加わっていただき、総勢35名の参加がありました。

冒頭に木村宏領域代表から領域の狙いや課題について改めて説明があり、『生きた細胞内でのクロマチン状態を可視化・定量化することに中心的に取り組み、遺伝子制御のポテンシャルがどのように規定されるかを明らかにする』という領域のゴールの共有がはかられました。

引き続き、8つの計画研究課題について、全研究代表者と全分担者及び研究協力者から18演題の発表があり、活発な議論が行われました。これにより各計画研究の内容について相互理解が深まると共に、新たな領域内共同研究につながるアイデアが多数生まれました。Mintbody（ヒストン修飾特異的蛍光プローブ）、ChILT（少数細胞クロマチンプロファイリング技術）など、領域内研究者が開発した手法を共有し、生きた細胞内でクロマチン構造が遺伝子の機能発現に果たす役割を多角的に明らかにする戦略が練られました。

また、総括班会議も行われました。領域運営の全体像について領域代表から説明があったのち、最先端技術の共有、共同研究の推進、国際的な成果発信などの総括班のミッションが確認されました。領域審査の際の評価コメントについても改めて共有がなされました。研究支援に関しては、総括班に設けた「国際活動支援班」「少数エピゲノム解析支援班」「先端イメージング解析支援班」の活動方針について、担当者から具体的な説明がなされました。ニュースレターやホームページ、SNS、公開シンポジウムなどを通じた広報戦略についても、担当者やスケジュール、展開方法が話し合われました。

本会議には領域評価者・助言者として、米田悦啓先生（医薬基盤研究所）、徳永万喜洋先生（東京工業大学）、田代聡先生（広島大学）に参加いただきました。講評として、「新学術領域として多くの申請がある中で採択されたことは、この分野の重要性と発展性が期待されていることの証」、「昨年度に終了した新学術領域『クロマチン動構造』では胡桃坂領域代表が今年度の柿内三郎記念賞を受賞するなど、これまでの同分野の特定領域・新学術領域研究の実績は高く評価されている。本領域も良いところを引き継ぎ、さらに発展をしてほしい」、「革新的・創造的学術研究を期待している」、「総括班内に設置された研究支援班の活動が具体的で期待がもてる」、「クロマチンのもつ潜在能力を明らかにするという『クロマチンポテンシャル』というコンセプトが良い。このコンセプトを足がかりとして、クロマチンの全体像を明らかにしてほしい」、「国際的に進行している4Dヌクレオームプロジェクト（本領域代表の木村宏や助言者の田代先生が日本側取りまとめ役）と連携して、国際的にも領域の存在感を出すことを期待している」、といった評価や激励の言葉が寄せられました。

今回の領域会議は来年度に公募研究が出そろった時点で開催されます。次回の総括班会議については必要に応じてインターネット会議システムを利用して開催されることも決定しました。

(国立遺伝学研究所・木村暁)



第一回領域会議・総括班会議 集合写真

3. 新学術領域「クロマチン動構造」胡桃坂仁志領域代表からのバトン



新学術領域「クロマチン潜在能」が開始されました。簡単に本領域の歴史を紹介いたします。特定領域研究として「細胞核ダイナミクス」領域（代表：米田悦啓）が推進されているなか、その分担・公募班員が中心となり、2008年から新学術領域「遺伝情報場」（代表：平岡泰）が発足しました。遺伝情報場領域では、生命活動の根幹である遺伝情報の収納・発現・継承の「場」を理解することを目標に研究を推進しました。そして2013年から、研究対象をクロマチンにフォーカスした領域「クロマチン動構造」（代表：胡桃坂仁志）が発足しました。そして、これらの領域研究にて得られたクロマチンの構造、動態、相互作用などに関する新知見やコンセプト

を、クロマチンが有するポテンシャル（潜在能）として理解するという理念に基づいて、本領域「クロマチン潜在能」が発足しました。わが国の伝統として、連綿と続いてきた染色体・クロマチン研究を発展させ、木村領域代表とともに、世界をリードする研究を生み出す土台となって頑張っていきたいと思っております。

(東京大学・胡桃坂仁志)

4. 若手支援・アウトリーチ活動

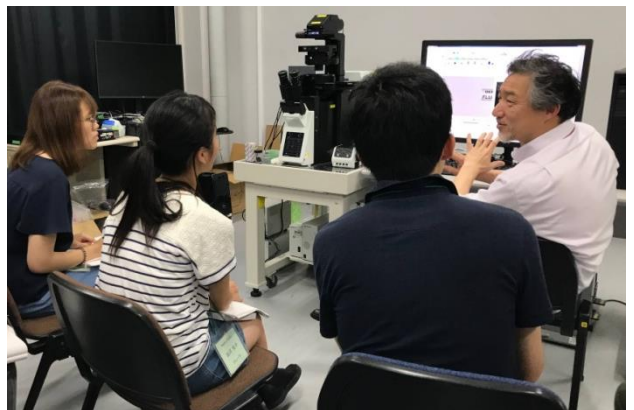
■第29回 細胞生物学ワークショップ

2018年8月6日(月)-10日(金)に、平岡泰(計画研究代表)、原口徳子(計画研究分担)主催「第29回 細胞生物学ワークショップ 蛍光顕微鏡トレーニングコース1-初級から中級-」を開催しました。本ワークショップは、若手研究者のバイオイメージング技術修得の促進を目的としており、今回は、全国から選抜した大学院生と若手研究者あわせて16名が参加しました。本領域からは、木村宏(領域代表)と山縣一夫(計画研究代表)が講師として参加したほか、本領域計画研究の研究室からも6名の若手研究者が受講生として参加しました。

受講生の感想

私は哺乳動物の受精卵の発生過程を生細胞イメージングにより観察し、様々な特徴量を抽出する試みを行っています。オリジナルの画像情報が解析結果に大きく影響することを日々体感しており、最適な顕微鏡画像を得るための手法を基礎から学びたいと考えておりました。そこで今回のワークショップに参加させていただきました。講義・実習を通して、顕微鏡の結像原理を知ることの大切さを痛感しました。特に、用いる対物レンズおよび液浸、培地(マウント剤)の組み合わせが撮像結果に影響することは印象的でした。FRAP・FLIP法の実習では木村先生が直々に指導してくださり、興奮(緊張?)のあまり手に汗をにじませながら取り組みました。顕微鏡観察に対する心構えが大きく変わり、非常に有意義な5日間でした。(近畿大学・山縣研・M1・池田善貴)

受講生間での交流がとても印象深かったです。研究している分野も年齢も違う方たちと実習を受けるということで当初はすごく緊張していたのですが、杞憂に終わりました。5日間朝から夜まで講義や実習を共にこなし、文字通りの意味でもまさに同じ釜の飯を食う状態でした(笑)。最終日に受講者のみんなと別れるときには名残惜しささえ感じました。分野が違わからこそ、自分の研究についてまた違った視点から意見をもらったり、年齢が違うからこそ、進路についてアドバイスをいただいたりすることが出来ました。講義や実習が有意義だったのはもちろんですが、普段相まみえることのない人達と話したり、議論が出来たという点でも実りのあるワークショップでした。



(近畿大学・山縣研・M1・田中菜穂子)

■ 大阪府立茨木高校への出前授業「学問発見講座」

2018年7月14日(土)に大阪府立茨木高校にて、平岡泰計画研究代表が「遺伝子DNAの動きを生きたまま見る」というタイトルで授業を行いました。蛍光タンパク質を生細胞に発現させることによって、細胞分裂の様子を観察できます。細胞分裂時に染色体が分離する仕組みをビジュアルな映像を交えて紹介しました。詳細は <https://ibarakinew.sblo.jp/category/741173-1.html>で紹介されています。
(大阪大学・平岡泰)

■ 兵庫県立神戸高校スーパーサイエンスハイスクール (SSH) に対するサイエンスツアー

2018年8月21日(火)に神戸高校SSHの生徒41名が大阪大学大学院生命機能研究科を訪問し、平岡泰計画研究代表が実習を担当しました。生細胞蛍光イメージングなど6つの実習コースを用意し、午前と午後に分けて2つを選択して、研究現場を体験してもらいました。

詳細は <https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/seminar/other/event-20180821>で紹介されています。



(大阪大学・平岡泰)

■ がんを知る！サマーセミナー in がん研

2018年7月31日に、公益財団法人がん研究会がん研究所にて、区内在住・在学の高校生4名を対象とした実習を行いました。齊藤典子計画研究の立和名博昭、酒田祐佳が講師補助を務めました。

(がん研究所・酒田祐佳)

5. 成果紹介

■ 大川恭行分担らの論文がNature Communications誌に掲載されました。本研究は領域発足前の研究成果ですが、領域に参加している研究者による共同研究によるものです。

Histone H3.3 sub-variant H3mm7 is required for normal skeletal muscle regeneration.

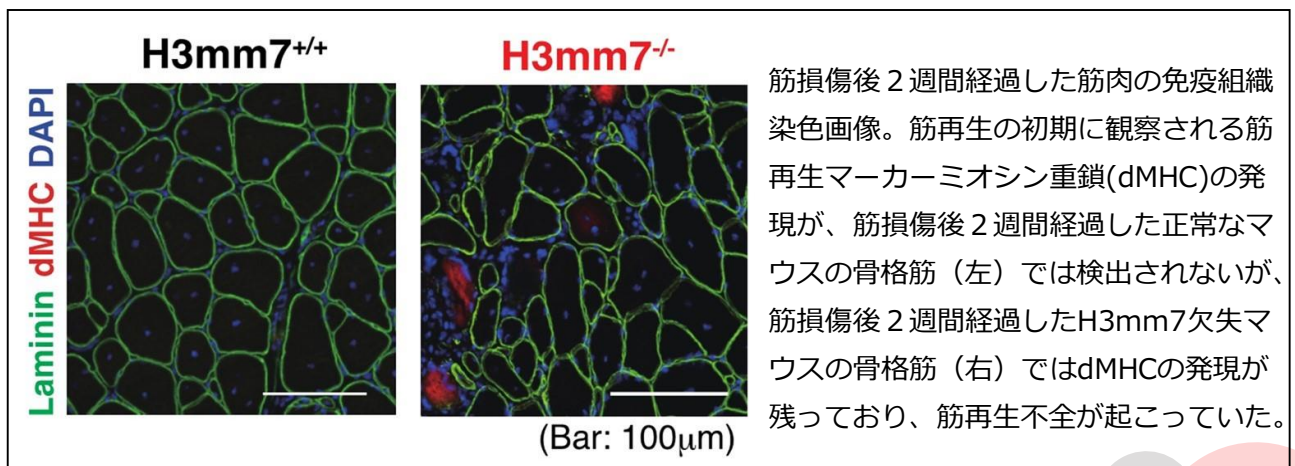
†Harada A, †Maehara K, Ono Y, Taguchi H, Yoshioka K, Kitajima Y, Xie Y, Sato Y, Iwasaki T, Nogami J, Okada S, Komatsu T, Semba Y, Takemoto T, Kimura H, Kurumizaka H, *Ohkawa Y.

Nat Commun. 2018 Apr 11. doi: 10.1038/s41467-018-03845-1

<https://www.nature.com/articles/s41467-018-03845-1>

ヒストンは、遺伝情報が記された全長2メートルもの糸状のDNAを数マイクロメートル以下の細胞核内に効率よく格納するために必要な糸巻きとして機能するタンパク質です。我々は、2015年に、マウスのヒストンH3亜種を新たに14種類発見したが、これらの機能は不明なままでした。

今回、我々が発見したこれらのヒストン亜種のうち、H3mm7と名付けたヒストンが、正常な筋肉の再生に関与していることを明らかにしました。筋幹細胞は、筋損傷が生じると速やかに増殖し分化することで、短時間に筋肉を再生し、生体内で最大の体積を占める筋肉の恒常性が保たれています。ところが、H3mm7遺伝子を欠損したマウスでは筋幹細胞の数は変化しないにもかかわらず、損傷後の筋肉の再生が遅延することが分かりました。少数細胞RNA-seqの結果、H3mm7のmRNAはマウスの筋肉（骨格筋）中にわずかに存在する筋幹細胞に多く発現していることが分かりました。東京大学胡桃坂研、東京工業大学木村研との共同研究の結果、ヒストンH3mm7は筋幹細胞内でDNAを緩めることで細胞内の全遺伝子の発現量を亢進させる作用 (hypertranscription) があることが明らかとなりました。このメカニズムの解明により、クロマチンを構成するヒストンの組成が細胞内の全転写量を調整する可能性が示唆されました。



筋損傷後2週間経過した筋肉の免疫組織染色画像。筋再生の初期に観察される筋再生マーカーミオシン重鎖(dMHC)の発現が、筋損傷後2週間経過した正常なマウスの骨格筋(左)では検出されないが、筋損傷後2週間経過したH3mm7欠失マウスの骨格筋(右)ではdMHCの発現が残っており、筋再生不全が起こっていた。

■ 胡桃坂計画研究代表らの論文が、Nucleic Acids Research誌に掲載されました。本研究は領域内共同研究の成果です。

Cancer-associated mutations of histones H2B, H3.1 and H2A.Z.1 affect the structure and stability of the nucleosome.

Arimura Y, Ikura M, Fujita R, Noda M, Kobayashi W, Horikoshi N, Sun J, Shi L, Kusakabe M, Harata M, Ohkawa Y, Tashiro S, Kimura H, Ikura T, *Kurumizaka H.

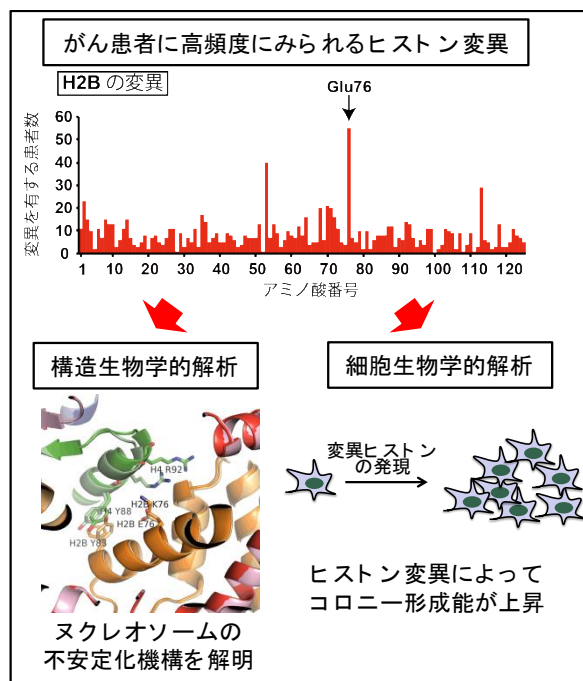
Nucleic Acids Res. 2018 Jul 24. doi: 10.1093/nar/gky661.

<https://academic.oup.com/nar/advance-article/doi/10.1093/nar/gky661/5057090>

近年、がん化の原因となる遺伝子変異の同定が盛んに行われており、ヒストン遺伝子においてもいくつかの種類腫瘍にて点変異が報告されています。ヒストンはクロマチンの基本構成単位であるヌクレオソームを構成するタンパク質であり、4種類のヒストン(H2A、H2B、H3、H4)、各2分子ずつからなるヒストン八量体にDNAが約150塩基対巻き付くことで、ヌクレオソームを形成します。これらの変異は、クロマチンが本来有している、ゲノムDNAの転写や複製、修復等のプロセスを制御する機能に異常を生じさせると考えられます。本研究では、がんゲノムデータベースを用いて、ヒストン遺伝子に高頻度に見られる点変異を探索し、この変異が細胞やヌクレオソーム構造に及ぼす影響について調べました。

がんゲノムデータベース探索から、H2BのE76K変異、H3.1のE97K変異、H2A.ZのR80C変異が高頻度に検出されたため、これらの点変異を含むヌクレオソームを試験管内で再構成しました。そして、これらのヌクレオソームの構造と性質について、X線結晶構造解析、生化学的解析、細胞生物学的解析などの手法によって検討しました。その結果、これらの点変異がヌクレオソーム構造に変化を引き起こし、ヌクレオソーム構造の安定性を著しく低下させることが明らかになりました。さらに、細胞生物学的解析により、H2BE76Kは細胞内の動態が早く、がん細胞に見られるようなコロニー形成能が高い状態に細胞を変化させることを示しました。一方で、H3.1E97Kは、細胞内において、クロマチン内に

ほとんど取り込まれないにもかかわらず、コロニー形成能をわずかに上昇させることがわかりました。本研究から、ヌクレオソームの安定性がその機能に重要であること、さらには核内においてヌクレオソームを形成していないヒストンも細胞の状態に影響を及ぼしうるということがわかりました。今後、疾患に関与するヒストン点変異による影響の解析が進むことで、クロマチンを介した、ゲノムDNAの転写や複製、修復等のプロセスの制御機構の解明に繋がることが期待されます。



6. 研究組織（計画研究一覧）

『細胞核・クロマチン構造のダイナミクスと遺伝子制御』

研究代表者：木村 宏（東京工業大学・科学技術創成研究院・教授）

研究分担者：伊藤 由馬（東京工業大学・生命理工学院・助教）

研究分担者：大川 恭行（九州大学・生体防御医学研究所・教授）

『再構成とエピゲノム編集による初期胚核の機能性獲得機序の理解』

研究代表者：山縣 一夫（近畿大学・生物理工学部・准教授）

研究分担者：原口 徳子（情報通信研究機構・未来ICT研究所フロンティア創造総合研究室・主任研究員）

『物理計測と理論モデル構築によるクロマチンポテンシャルの理解』

研究代表者：木村 暁（国立遺伝学研究所・構造遺伝学研究センター・教授）

研究分担者：坂上 貴洋（青山学院大学・理工学部・准教授）

『細胞分化にともなうクロマチンポテンシャルの変化とその分子基盤』

研究代表者：眞貝 洋一（理化学研究所・開拓研究本部・主任研究員）

研究分担者：平谷 伊智朗（理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー）

『核内RNAボディによるクロマチン制御機構の解明』

研究代表者：斉藤 典子（がん研究会・がん研究所 がん生物部・部長）

研究分担者：落合 博（広島大学・理学研究科・特任講師）

『ヘテロクロマチン構造形成の分子機構』

研究代表者：中山 潤一（基礎生物学研究所・クロマチン制御研究部門・教授）

研究分担者：小布施 力史（大阪大学・理学研究科・教授）

『減数分裂における細胞核・クロマチン構造の変換メカニズム』

研究代表者：平岡 泰（大阪大学・生命機能研究科・教授）

『ヌクレオソーム高次構造とダイナミクスの解析によるクロマチン潜在能の解明』

研究代表者：胡桃坂 仁志（東京大学・定量生命科学研究所・教授）

研究分担者：杉山 正明（京都大学・複合原子力科学研究所・教授）

研究分担者：河野 秀俊（量子科学技術研究開発機構・関西光科学研究所・グループリーダー）

7. その他

■ ホームページ、Twitterアカウントの開設

クロマチン潜在能の公式ホームページ（暫定）とTwitterアカウントを開設しました。

<https://www.nibb.ac.jp/potential>



https://twitter.com/CP_Publicity



「クロマチン潜在能」公式アイコン



■ 第91回 日本生化学会大会にて関連ワークショップを開催しました

日時：9月26日(水) 8:30-10:30 (3S08m)

世話人：中山潤一（国立基礎生物学研究所）、胡桃坂仁志（東京大学）

タイトル：クロマチンダイナミクスの統合的理解

8. 今後の予定

■ 3R+3C Symposium (International meeting)

日時：2018年11月12日(月)-16日(金)

会場：金沢市高岡町15-1金沢市文化ホール

世話人：白髭克彦（東京大学）、広田亨（がん研究会）、木村宏（東京工業大学）、正井久雄（東京都医学総合研究所）

後援：文部科学省新学術領域研究「クロマチン潜在能」、「染色体OS」、日本分子生物学会
申し込み・問い合わせ先：E-mail: info[a]www.3r-3c2018.org ([a]を@に変えてください)

<http://www.3r-3c2018.org/>

■ 第36回 染色体ワークショップ・第17回 核ダイナミクス研究会

日時：2019年1月23日(水)-25日(金)

場所：兵庫県宝塚市湯本町9-25 宝塚温泉ホテル若水

会費：一般34,000円、学生27,000円（宿泊、食事込）(予定)

世話人：深川竜郎（大阪大学）、加納純子（大阪大学）

後援：文部科学省新学術領域研究「クロマチン潜在能」、「染色体OS」

■ 第41回 日本分子生物学会にて関連ワークショップが開催されます

日時：11月28日(水) 15:45-17:15 (1PW1-03)

世話人：木村宏（東京工業大学）、胡桃坂仁志（東京大学）

タイトル：クロマチンのもつ潜在的な遺伝子機能制御の分子機構

General principle for eukaryotic genome regulation in chromatin

日時：11月30日(金) 9:00-11:00 (3AW-06)

世話人：茂木文夫（国立シンガポール大学・テマセク生命科学研究所・メカノバイオロジー研究所）、木村暁（国立遺伝学研究所）

タイトル：細胞が創る空間パターンニングの脱構築と再構築

Reconstitution of cellular patterning

日時：11月29日(木) 17:30-19:00 (2PW2-16)

世話人：斉藤典子（がん研究会がん研究所）、秋光信佳（東京大学）

タイトル：長鎖ノンコーディングRNAによる細胞核イベントの制御

Regulation of the nuclear events by long non-coding RNAs

編集後記：今年の夏は記録的な暑さでした。加えて西日本で台風、大阪と北海道で大地震があり、被災された方々に心よりお見舞い申し上げます。さて、木村宏領域代表を中心に「クロマチン潜在能」が発足したことは、国内外のクロマチン・細胞核研究者にとって朗報と思います。分野が明るく発展することを願い、今回のニュースレターは明るい色彩にしてみました。今後、領域の進捗をニュースレターにまとめてゆきます。どうぞよろしく願いいたします。NS