



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.9 Mar, 2020

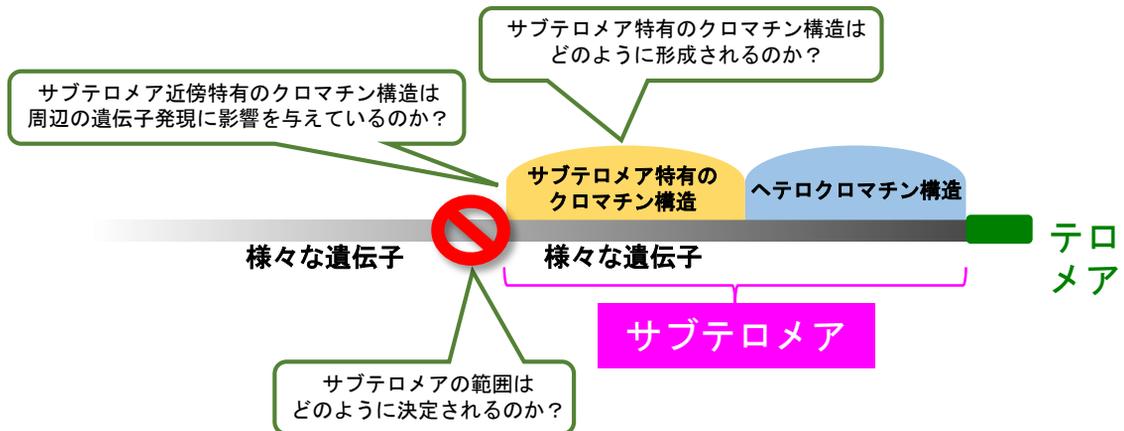
1. 公募研究紹介 (加納 純子・加藤 太陽  
今野 大治郎・鈴木 淳史)
2. ミーティングレポート
3. 成果紹介
4. その他
5. 今後の予定

# 1. 公募研究紹介

## 『サブテロメアクロマチンポテンシャルの分子メカニズム』

研究代表者：加納 純子 (大阪大学・蛋白質研究所・准教授)

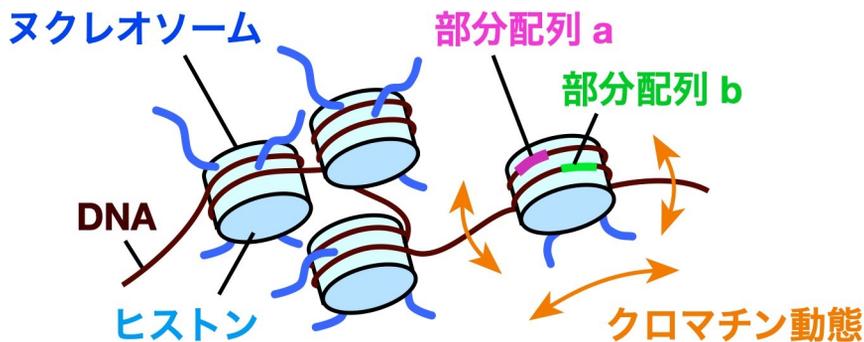
線状染色体の末端に存在するドメインであるテロメアに隣接してサブテロメアと呼ばれるドメインが存在します。サブテロメアは、長大な重複配列が存在する等の実験手法的困難から、その機能がほとんど明らかにされてこなかった“染色体の未開の地”です。そこで我々は最近、分裂酵母のセントロメアタンパク質Sgo2が、間期特異的にサブテロメアにリクルートされ、高度に凝縮したknobクロマチン構造の形成を誘導し、サブテロメア遺伝子群の発現量の維持（抑制）などに寄与していることを発見しました。しかし、Sgo2の具体的な作用機序やknobの存在意義は全くわかっていません。また、サブテロメア領域の範囲を決定する機構も全く明らかにされていません。一方、ヒトに進化的に最も近い大型類人猿は、ヒトとは大きく異なる染色体末端構造をもち、StSatと呼ばれる巨大な繰り返し配列がテロメアとサブテロメアの間が存在します。StSatもknobと同様に高度に凝縮したクロマチン構造をとっており、周辺の遺伝子発現への影響が予想されます。そこで本研究では、サブテロメアの特徴的なクロマチン構造がどのように形成され、その範囲がどのように決定され、どのようにサブテロメア内外の遺伝子発現を制御しているのかを明らかにすることにより、サブテロメアのクロマチンポテンシャルの実体を解明します。



## 『ヌクレオソームDNAの部分配列がもつクロマチンポテンシャルの解明』

研究代表者：加藤 太陽（島根大学・医学部病態生化学・助教）

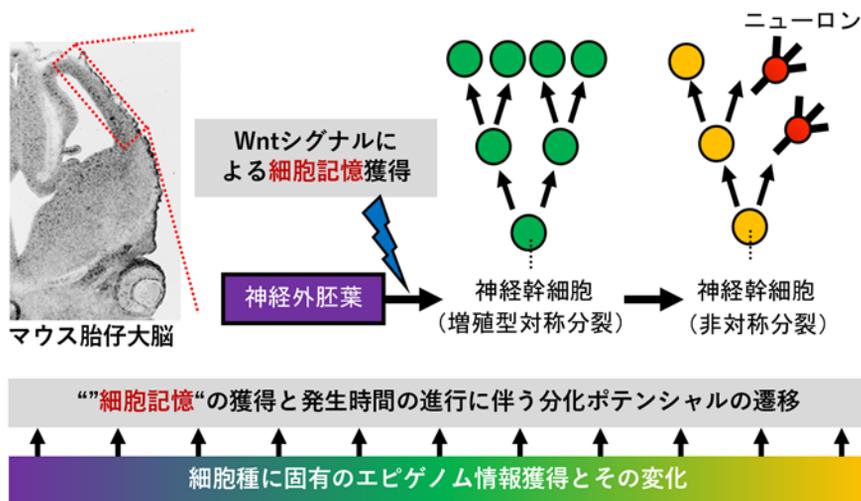
ヒストンにDNAが巻き付いたヌクレオソームは、真核生物のクロマチン制御の基盤として重要な役割を果たします。細胞内で自然DNA配列上に形成されるヌクレオソームの動態は、トランスに働く因子とDNA配列自体がもつ性質の組合せによって制御されると考えられます。しかし、ヌクレオソームのDNA塩基レベルでの研究が主に人工DNA配列を用いた再構成系で実施されてきたために、細胞内のヌクレオソーム動態制御はまだ塩基配列レベルで解明されていません。本研究では、ヌクレオソームのDNA部分配列に注目し、細胞内ヌクレオソーム動態制御への貢献を明らかにすることで、ダイナミックな遺伝子発現制御や発生制御の基盤的理解に重要なクロマチンポテンシャルの解明を目指します。



## 『哺乳類神経幹細胞における細胞記憶を制御するクロマチンポテンシャルの分子機構の解明』

研究代表者：今野 大治郎（九州大学・生体防御医学研究所・准教授）

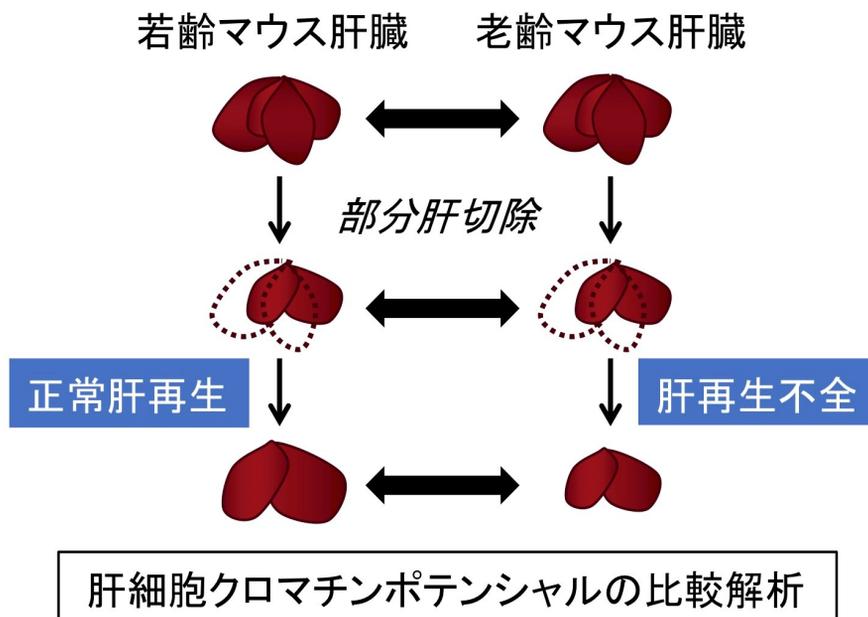
多細胞生物の発生過程において、胚性幹細胞から分化した各種体性幹細胞は、その獲得したプログラムに従って適切な種類の分化細胞を適切な時期に生み出します。それらプログラムの基盤は細胞に刻み込まれた“細胞記憶”であり、その形成および維持は、細胞種に固有のヒストン修飾パターンやヒストンバリエーションなどのエピゲノム情報の獲得によって初めて実現可能になると考えられています。我々はES細胞から各種神経組織を分化誘導させることが可能な脳オルガノイド法を用いた解析から、哺乳類脳高次機能を支える大脳皮質の発生過程において、短時間のWntシグナルへの暴露が、神経外胚葉に“大脳皮質”神経幹細胞としての“細胞記憶”を受けられることを見出しました。そこで本研究では、ATAC-seqによるゲノムワイドなクロマチンアクセシビリティ解析や、少数細胞でのエピゲノム解析を可能とするChIL法を用いた解析により、一過性Wntシグナルによる“大脳皮質”神経幹細胞としての細胞記憶形成・維持機構の解明を目指します。さらに、CRISPR/dCas9システムを用いた生体内でのエピゲノム情報の人為的改変法を開発し、上記解析で明らかになった細胞記憶形成メカニズムのin vitro/in vivo人工改変による細胞運命の自在なコントロールの実現にも挑戦します。



## 『個体老化に伴う肝細胞クロマチンポテンシャル低下機構の解明と制御』

研究代表者：鈴木 淳史（九州大学・生体防御医学研究所・教授）

個体の老化に伴って組織・臓器の恒常的機能は低下し、同様に損傷後の再生能も低下します。これは誰もが老いとともに感じるありふれた事象ですが、老化に伴う組織再生能の低下は疾病の発症にも関係することから、その理解や制御は我々が健康体で生活を送れる「健康寿命」を充実させ、それを延ばす意味でも大変重要です。本研究では、数ある臓器の中で、一生を通じて代謝中枢的な役割を担い続ける「肝臓」に着目します。高い再生能をもつことで知られる肝臓においても、老化によってその再生能が低下することが50年以上も前から知られています。しかし、個体老化に伴う肝再生能の低下がどういった分子機構によって制御されているのかは未だによくわかっていません。そこで本研究では、個体老化に伴う肝再生能の低下について、肝細胞に生じるクロマチンポテンシャルの低下機構の解明から理解を深めようと考えました。本研究により、個体老化に伴う肝再生能の低下を分子レベルでより深く理解することができれば、老化による肝再生不全を基盤としてそこに様々なファクター（肥満やアルコールの過剰摂取など）が加わって生じる疾患（脂肪肝やアルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎など）の発症機序の解明や診断、治療法の開発にも貢献できると考えられます。



## 2. ミーティングレポート

### ■ 新学術クロマチンポテンシャル・関西地区研究交流会

2019年12月17日、神戸の理研BDRキャンパスにて、平谷伊智朗計画分担(理研BDR)が世話人を務める「新学術クロマチンポテンシャル・関西地区研究交流会」なるミニ研究集会在開催されました。本会は、新たに本領域に参画された田口善弘公募代表(中央大学)を関西地区の領域メンバーに紹介する形で開催され、平岡泰計画代表(大阪大学)、原口徳子計画分担(NICT)、加納純子公募代表(大阪大学)、寺川剛公募代表(京都大学)、川口喬吾公募代表(理研BDR)に参加頂いた他、小布施力史計画分担(大阪大学)の研究室から長尾恒治准教授にもゲスト参加して頂き、合計8名に発表して頂きました。当日は、理研BDRに所属する平谷、川口両研究室からも若手研究員が計5名参加し、ちょうどいい具合に小セミナー室が埋まり、活発な議論が交わされました。

原口さんに口火を切って頂き、山縣計画代表と進めているマウス受精卵内での人工核形成の最新状況について発表頂いた後、田口さんからは、領域メンバーに向けた自己紹介を兼ねて、テンソル分解というバイオインフォマティクス手法の基礎と、この手法を使ってどういったことが分かるのか、という紹介がありました。ウェットの(実験系)生物学者にとっては少々手強い内容ではあったので、参加者からは忌憚のないコメントや質問が飛び交いました(忌憚のない、というよりは一切遠慮のない、が正しい表現か)。活発なやりとりのお陰で内容の理解も深まりましたが、何よりも場が温まるという副次的効果があり、最後まで若手からもベテランからも質問の沢山出る活気ある会となりました。コーヒブレイクを挟んで、長尾さん(SMCHD1によるヘテロクロマチン機能と構造制御)、平谷(scRepli-seq法から核内コンパートメント制御を理解するための新展開)、加納さん(サブテロメアのDNA配列および染色体構造)、平岡さん(減数分裂期の対合形成におけるRNAタンパク質複合体による液滴形成)、寺川さん(DNAカーテン法を用いたコンデンシンによるクロマチン構造制御の可視化)、川口さん(細胞分化に伴う核内コンパートメント制御の理解に向けた理論と実験両面からの挑戦)と一気に発表が続き、質問も沢山出るので、それぞれが少しずつ時間を超過し、予定より1時間半ほど遅い終了となりました。

というわけで、まさに当領域のざっくばらんな雰囲気を実現した大変賑やかな会となりましたことをここに報告いたします。師走のお忙しい中お集まり頂いた先生方、活発に質問して頂いた若手の皆さん、このような会の開催を提案頂いた木村領域代表、どうもありがとうございました。

(理研BDR・平谷伊智朗)



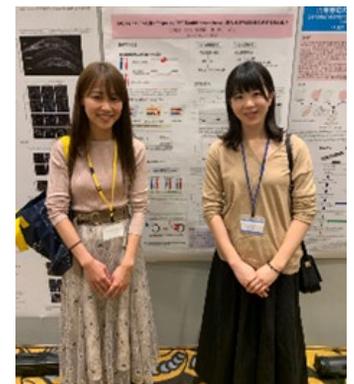
ディスカッションの様子

## ■ 第37回 染色体ワークショップ・第18回 核ダイナミクス研究会

2019年12月22～24日に広田亨（がん研究所）、斉藤典子（計画研究代表）オーガナイザーによる、第37回 染色体ワークショップ・第18回 核ダイナミクス研究会が新潟県月岡温泉、白玉の湯・華鳳で開催され、参加者153名の大盛会となりました。1日目は広田亨先生の開会挨拶で始まり、染色体分配、テロメア領域、DNAの転写と複製、クロマチンの高次構造についての発表がありました。特に染色体の分配機構に関する発表が多く、紡錘体形成やキネトコアタンパク質結合ネットワーク等の機能について、詳細に学ぶことができました。また、DNA複製時のクロマチン構造の制御とヒストンアセチル化の関与についての発表があり、興味深く感じました。どのセッションも質問者の列ができて、活発な議論をされていたのが印象的でした。2日目は、転写活性・非活性領域の解析や、ノンコーディングRNAによるクロマチン構造制御、核内構造体とDNA損傷修復の関与、更に疾患の病態解明に関する研究などの発表があり、大変興味深い内容でした。ポスター発表者のショートトークでは68名が3分程度で研究内容を発表し、その後の活発なポスターディスカッションに繋がりました。3日目は、鐘巻将人先生の改良型オーキシソゲロン技術を始め、新海創也先生のマイクロレオロジーの概念を導入したPhi-C法などの口演があり、大変勉強になりました。懇親会では、柳田充弘先生、平野達也先生から日本の基礎研究への温かいメッセージをいただき、また海外留学をされた先輩先生方から留学をエンカレッジするご挨拶もありました。本会を通して、多くのクロマチン領域



Short talkの様子



ポスターの前にて  
(筆者；左)



集合写真

の御高名な先生方や、同じくMD・PhDを目指す仲間に出会えたことは貴重な財産になりました。この経験を生かして今後の研究活動に研鑽を積みみたいと思います。次回のワークショップは、九州大学の高橋達郎先生、大川恭行先生が務められるとのことです。  
(がん研究会・福岡 恵)

### 3. 成果紹介

■落合博計画研究分担らの論文がPLoS Computational Biology 誌に掲載されました。

#### Role of dynamic nuclear deformation on genomic architecture reorganization

† \*Seirin-Lee S, Osakada F, Takeda J, Tashiro S, Kobayashi R, Yamamoto T,

† \*Ochiai H.

PLoS Comput Biol. 2019 Sep 11. doi: 10.1371/journal.pcbi.1007289.

<https://journals.plos.org/ploscompbiol/article?id=10.1371/journal.pcbi.1007289>

細胞周期間期において長大なゲノムDNAは3次的に折りたたまれ、細胞種特異的な核構造を形成し、転写を含む種々の細胞核イベントに深く関係していることが知られている。真核生物におけるほとんどの細胞種では、ヘテロクロマチン領域が核膜周辺に局在しており、これを標準型核構造と呼ぶ。興味深いことに、マウスを含む夜行性哺乳類の光受容細胞の一種である桿体細胞では、ヘテロクロマチンが核中央に局在した逆転型核構造を示す。桿体前駆細胞は標準型核構造を示し、最終分化過程で大々的な核構造の再編成が引き起こされる。ヘテロクロマチンを核膜に繋ぎ止めているLBRとLamin A/Cタンパク質が分化過程で失われることが再編成に必須であることはすでに報告されているが、如何にしてヘテロクロマチンの集合及び核構造の再編成が引き起こされるかは不明であった。

本研究では、lbr/lama二重欠損細胞株を樹立し、核構造の再編成過程のライブイメージングを行った(図)。その結果、再編成過程で細胞核が大きく変形し、それに伴ってヘテロクロマチンが大きく移動し、融合する過程が捉えられた。さらに、数理シミュレーションおよび上記細胞株における摂動実験から、細胞核の変形が再編成を促進することが強く示唆された。また、発生中のマウス網膜由来の桿体細胞でも、核の動的変形とヘテロクロマチンの移動に高い相関が認められた。細胞核の変形は動的な細胞システムにおいては普遍的な現象であり、種々の分化過程における核構造の再編成において重要な役割を果たしていると考えられる。

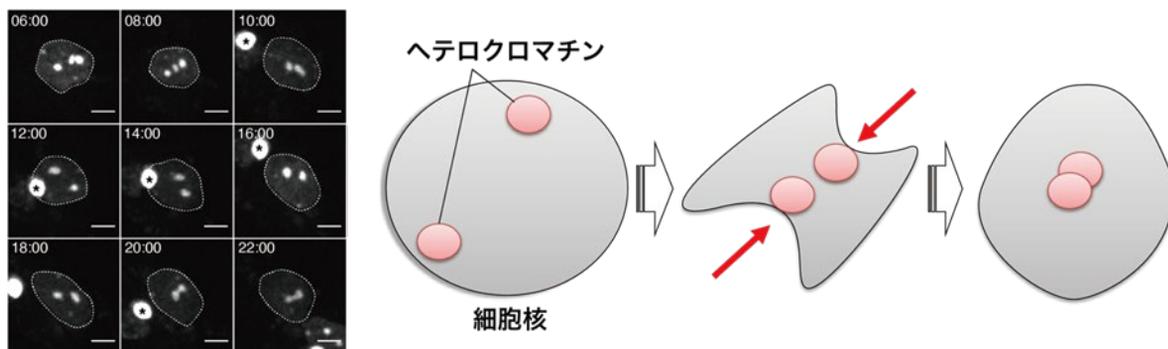


図 細胞核の動的変形が細胞核構造の変換を誘導する。左側のパネルはライブイメージング画像を示す。ヘテロクロマチンが細胞核に繋ぎ止められていない場合、細胞核の変形がヘテロクロマチンの融合を促進すると考えられる。

■中山潤一計画研究代表らの論文がEMBO Reports 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。

### H3K14 ubiquitylation promotes H3K9 methylation for heterochromatin assembly

† Oya E, Nakagawa R, Yoshimura Y, Tanaka M, Nishibuchi G, Machida S, Shirai A, Ekwall K, Kurumizaka H, Tagami H, \*Nakayama J.

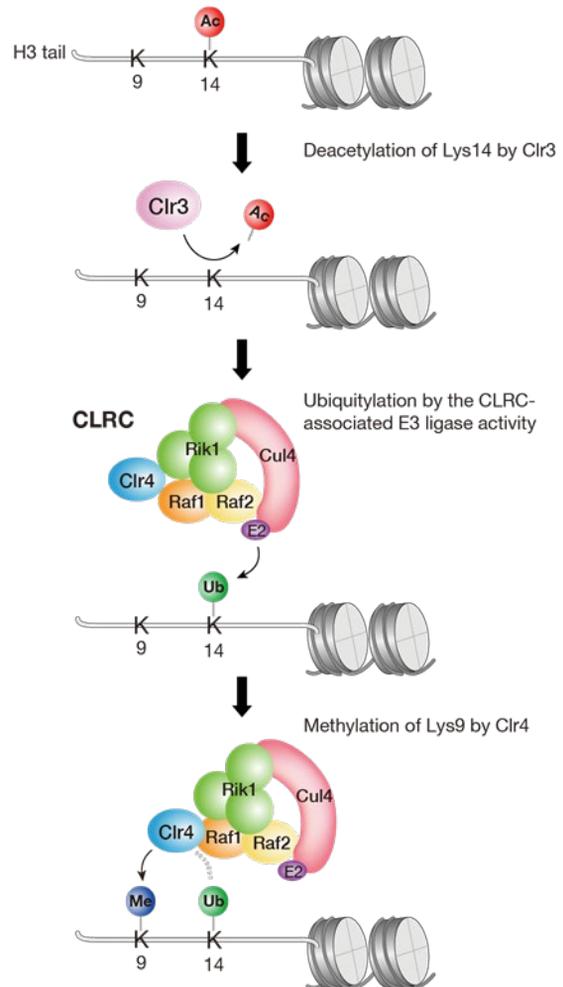
EMBO Rep. 2019 Oct 4;20(10):e48111. doi: 10.15252/embr.201948111.

<https://www.embo.org/doi/full/10.15252/embr.201948111>

本論文では、分裂酵母のヒストンメチル化酵素複合体であるCLRCが、ヒストンH3K14を特異的にユビキチン化すること、またそのユビキチン化修飾がClr4のH3K9メチル化活性を促進することを示した(図)。詳細については所属機関のプレスリリース(次ページ)に紹介されているので、ここでは研究の背景について紹介してみたい。

分裂酵母のヘテロクロマチンには高等真核生物と同様にH3K9メチル化(H3K9me)が存在し、SUV39Hファミリーに属するClr4が触媒している。2005年にClr4がCul4を含む複数の因子と複合体を形成していることが報告され、この複合体はCLRC(Clr4 complex)と名付けられた。CullinファミリーのひとつであるCul4が含まれ、DNA修復に関わるCUL4-DDB1と構造的に良く似ていることから、ユビキチン化の関連が示唆されていたが、その基質やClr4の活性制御にどのように関わっているのか不明だった。

以前網羅的なスクリーニングによってCLRCの基質の探索を試みたが、最終的な検証までたどり着かなかった。そうこうしているうちに、2013年に中西真先生(現東大医科研)のグループから、ヒトのDNAメチル化の維持に関わるUHRF1がヒストンH3をユビキチン化するという論文がNatureに報告され、DNAメチル化とヒストンメチル化という違いがあるものの、もしかしたらH3が基質になっているのでは?と思いつき、ちょうどポスドクで研究室に加わってくれた大屋恵梨子さんにCLRCを精製して試してもらった所、本当にH3に特異的な活性が検出されたというのが本研究のきっかけである。その後は大屋さんが精力的に研究を展開してくれて、H3K14が優先的な基質になっていること(これはUHRF1とは異なる性質)、分裂酵母のヘテロクロマチン領域にH3K14ubが存在していること、さらに興味深いことに、Clr4の活性がH3K14ubの存在で促進させることを示してくれた。まさにトントン拍子、というのが相応しい研究の展開だった。





もう一つ重要な点として、私が留学中に見出していたClr4とH3K14の脱アセチル化酵素Clr3との関係がようやく本研究によってつながり、18年越しの宿題が解決されたのである（図参照）。

JSPSの海外派遣プログラムに採択され、大屋さんは2016年から3年間スウェーデンに留学したこともあって、論文としてまとめるのに少し時間がかかってしまったが、無事に報告できて本当に良かったと思う。また、本研究は質量分析をしてくれた理研の中川れい子博士、ヒストンの調製を手伝ってくれた名市大の田上英明博士、本領域の胡桃坂仁志博士を始め、多くの方々の協力があって論文にすることが出来た。この場を借りて共著者の方々、また本研究を支援してくれたクロマチン動構造、クロマチンポテンシャル、両新学術領域に感謝したい。

以下、プレスリリース情報です。

～基礎生物学研究所 2019年9月27日

#### **遺伝子をOFFにする仕組みに寄与する染色体の新たな修飾を発見**

遺伝子のスイッチがOFFになった状態の代表的なマークのひとつとして、ヒストンH3と呼ばれるタンパク質の9番目のリシンのメチル化修飾（H3K9メチル化）が挙げられますが、この修飾がどのように制御されているのかよくわかっていませんでした。今回、基礎生物学研究所クロマチン制御研究部門の中山潤一教授、名古屋市立大学の太田恵梨子研究員（現 中央大学助教）らは、分裂酵母を用いて、H3K9のメチル化修飾がヒストンH3の14番目のリシンのユビキチン化修飾によって促進されることを明らかにしました。この成果により、遺伝子をOFFにする仕組みのメカニズムの一端が明らかになりました。

<https://www.nibb.ac.jp/pressroom/news/2019/09/27.html>



■ 平岡泰計画研究代表らの論文がNature Communication 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。

## Chromosome-associated RNA-protein complexes promote pairing of homologous chromosomes during meiosis in *Schizosaccharomyces pombe*

† \*Ding DQ, Okamasa K, Katou Y, Oya E, Nakayama J, Chikashige Y, Shirahige K, Haraguchi T, \*Hiraoka Y

Nat Commun. 2019 Dec 6;10(1):5598. doi: 10.1038/s41467-019-13609-0.

<https://www.nature.com/articles/s41467-019-13609-0>

本論文は、減数分裂期の相同染色体が対合する仕組みの一端を明らかにした。ヒトを含むすべての真核生物は、生殖細胞（精子や卵子等）を作り出す際に、減数分裂と呼ばれる特殊な細胞分裂を行っている。この減数分裂の際に、父母に由来する同種の2本の染色体（相同染色体）が対合し、遺伝情報の組換えを行う。組換えは、染色体の正常な分配に必須であるとともに、ゲノムの多様性をもたらす生物学的に極めて重要な現象である。

我々は、染色体の特定領域が光るように仕掛けを施した分裂酵母を、蛍光イメージング技術によって、生きた状態で観察した。その結果、相同染色体が高頻度に対合する染色体領域として、以前に発見した第2染色体 sme2領域に加え、新たに第1染色体 omt3領域及び第3染色体 ncRNA.584領域を発見した。sme2領域からは sme2RNA と呼ばれる長鎖非コードRNA（タンパク質の設計情報を持たないRNA; long noncoding RNA; lncRNA）が転写されることは分かっていたが、今回は、さらに、omt3領域とした（図1）。これらのlncRNAは、減数分裂の際に染色体上に蓄積するが、この場所に局在するタンパク質を、独自に作製した分裂酵母GFP融合タンパク質ライブラリーから検索した結果、Smpタンパク質（sme2 RNA-associated protein）、10個を発見した。それらは転写終結等に関わるタンパク質だった。その変異体の解析から、そのうち6個を、相同染色体対合に必須な働きをするタンパク質と同定した。これらのタンパク質は、長鎖非コードRNAとともに液-液相分離を起こす液滴を形成するが、同じRNAを含む液滴のみが融合できることで相同染色体の相互認識と対合を促進することが分かった（図2）。

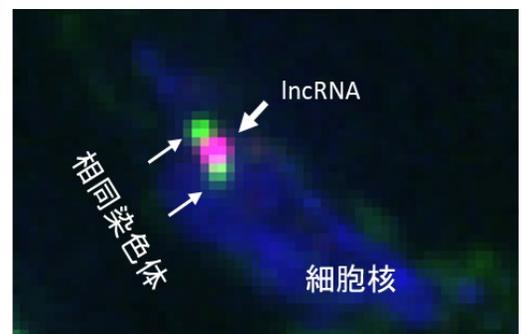


図1 相同染色体（緑）を繋ぐ長鎖非コードRNA (IncRNA, マゼンタ)、細胞核（染色体、青）

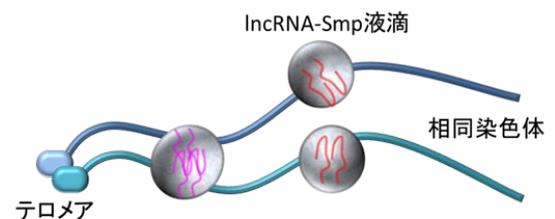


図2 液-液相分離で形成された lncRNAとSmpタンパク質の液滴による相同染色体の相互認識



今回発見されたタンパク質は、ヒトを含むほぼ全ての真核生物に保存されていることから、今回発見された仕組みは、真核生物共通の仕組みである可能性がある。従って、ヒトの精子や卵子が形成される際にも同様のタンパク質や仕組みが働いている可能性がある。また、相同染色体の対合が液-液相分離という物理的な現象で説明できることを発見したことは、生物種やタンパク質の種類への依存性が少ない普遍的な仕組みを示している可能性があり、減数分裂期クロマチンが潜在的にもつ能力を反映したものである可能性がある。これらの解析を進め、クロマチンのもつ潜在的な能力を明らかにしていきたい。

本研究成果は、情報通信研究機構と大阪大学から報道発表し、日本経済新聞などのネットメディアで紹介されました。

報道発表： <https://www.nict.go.jp/press/2019/12/10-1.html>

<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/events/achievement/hiraoka-20191206/>

「生命の遺伝情報継承に重要な相同染色体対合を促進する仕組みを発見」



## 4. その他

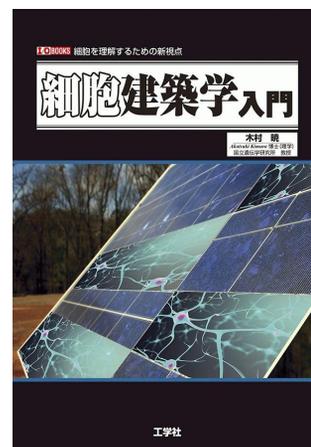
■ 木村暁研究計画代表の本が出版されました。

著書タイトル：細胞建築学入門

著者：木村暁

発行：2019年12月

ISBN：978-4-7775-2095-4



■ 中山潤一研究計画代表が監訳した本が出版されました。

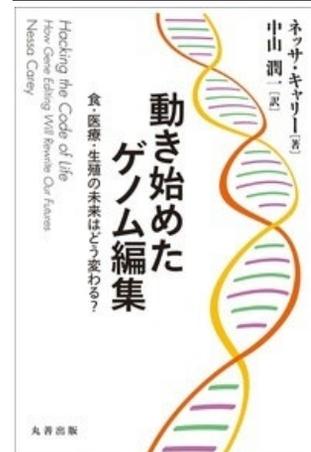
原著タイトル：Hacking the Code of Life: How Gene Editing Will Rewrite Our Futures

原著者：Nessa Carey

監訳：中山潤一

発行：2020年1月

ISBN：978-4-621-30469-3



## 5. 今後の予定

■ **2nd HMGU-Japan Mini Symposium “Epigenetics and Chromatin Potential”** コロナウィルスの影響により延期となりました。

■ **第3回 領域会議・第2回 クロマチンポテンシャル・ワークショップ** コロナウィルスの影響により、延期、中止、または、オンライン会議への変更も検討中です。

日 時： 2020年5月11日(月)-13日(水)

会 場： 大阪市此花区北港緑地2-3-75 ホテル・ロジ舞洲

(<https://www.lodge-maishima.com>)

**当領域研究者世話人**： 中山潤一（基生研）、小布施力史（阪大）

## ■第14回 エピジェネティクス研究会年会

日 時： 2020年5月21日(木)-22日(金)

会 場： 愛知県名古屋市中村区名駅4丁目4-38 ウィンク愛知 (<https://www.winc-aichi.jp/>)

年会長： 近藤豊 (名大)

事前登録受付： 4月30日(木) 締切り

Homepage : <http://square.umin.ac.jp/jse2020/index.html>

## ■第72回 日本細胞生物学会大会

日 時： 2020年6月9日(火)-11日(木)

会 場： 京都みやこめっせ (<https://www.miyakomesse.jp/planner/>)

大会長： 森和俊 (京大)

事前登録受付： 4月30日(木) 締切り

Homepage : <http://icongroup.co.jp/jscb2020/>

## ■2020 World Conference on Protein Science 第20回 日本蛋白質科学会年会

日 時： 2020年7月6日(月)-10日(金)

会 場： 札幌市白石区東札幌6条1丁目1-1 札幌コンベンションセンター  
(<https://www.sora-scc.jp/>)

国際組織委委員長：後藤祐児 (阪大)、Charles Brooks III(Univ. of Michigan)  
Jisnuson Svasti (Mahidol Univ.)

演題登録受付： 一般演題 (ポスター発表) 2020年3月31日(火) 締め切り

事前登録受付： 5月15日(金) 締切り

homepage : <https://www2.aeplan.co.jp/wcps2020/index.html>

### 編集後記：

新型コロナウイルス感染拡大の様子が目まぐるしく変化しています。学校も学会も一斉にお休みとなり、研究活動への影響は避けられないようです。まずはみなさまの健康を願います。(NS)

少し間があいたかと思いましたが、まだ3月なんですね。世界情勢が目まぐるしく、年度末ということもあり、一年過ぎた気分です。来年度もよろしく願いいたします。(TF)