



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.14 June, 2021

1. 領域後半に向けて・木村宏領域代表
2. 研究組織（第2期公募班）の紹介
3. 公募研究紹介（山本 哲也、岸 雄介）
4. ミーティングレポート
5. 成果紹介
6. その他
7. 今後の予定

# 1. 領域後半に向けて・木村宏領域代表



早いもので、本領域も折り返し地点を過ぎましたが、昨年からコロナ禍により本領域の研究の進捗も少なからず影響を受けました。私の所属する機関でも、最初の緊急事態宣言下での研究室の閉鎖から始まり、長期に渡る週24時間までの出校制限、オンライン講義の対応準備など、普段とは異なる研究・教育活動を強いられました。そのような状況の中、2020年11月に行われた中間評価では「A 研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる」との評価を得ることができました。

本領域の目的は、遺伝子発現に対してクロマチンが持つ潜在能力を「クロマチンポテンシャル」という概念でとらえ、その実体を明らかにすることです。ヌクレオソーム構造から高次クロマチン構造や核内構造体との相互作用など様々な階層で、転写の「されやすさ」・「されにくさ」を規定する要因をできるだけ定量的にあきらかにすることで、遺伝子発現制御のメカニズムを理解しようとしています。遺伝子発現の制御機構の解明やそれに向けた技術開発は、生命現象の基本原理の理解に必要であるばかりでなく、今回のような人類が直面する生物学に関連した未経験の危機に対応するための知識と能力を蓄える意味でも重要であると考えられます。

これまでの3年間で、転写されやすいクロマチンポテンシャルの形成にヒストンH3のアセチル化が働くことを明らかにしたほか、領域内共同研究により1細胞のクロマチンポテンシャル計測技術の開発を行いました。中間評価時点で論文150報を発表し、そのうち36報が領域内共同研究論文となっています。

2021年は19件の新しい公募研究を迎えました。未だにコロナ禍はつづいており、対面での領域会議や国際会議への出席ができませんが、本領域の特徴である連携の良さを生かして、クロマチンポテンシャルの実体解明に向けて研究を推進して行きたいと思えます。

2021年5月 領域代表 木村 宏

新学術領域 中間評価について

[https://www.mext.go.jp/a\\_menu/shinkou/hojyo/1412385\\_00004.htm](https://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/hojyo/1412385_00004.htm)

## 2. 研究組織（第2期公募班）の紹介

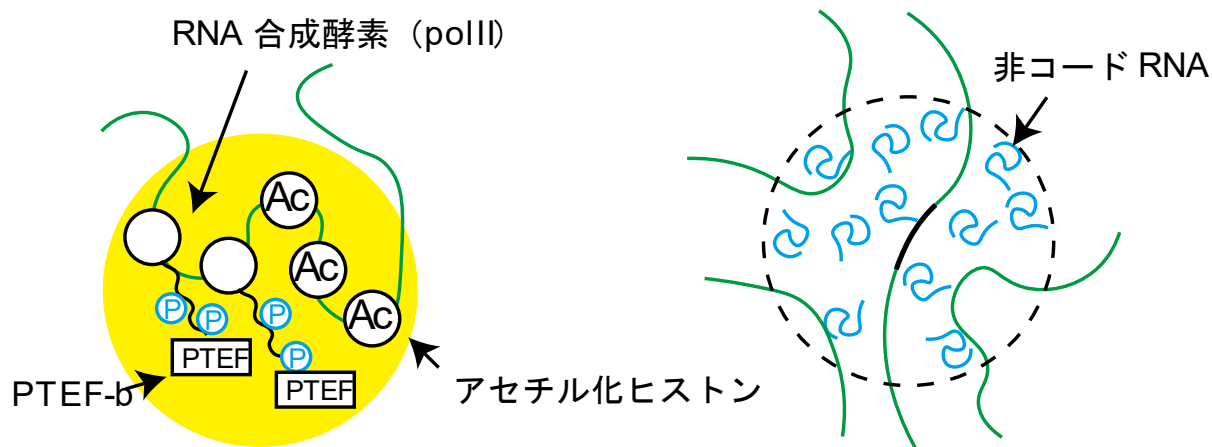
所属	役職等	名前	研究課題
北海道大学 化学反応創成研究拠点	特任准教授	山本 哲也	ヒストンアセチル化・非コードRNAによる転写活性化の物理
東京大学 薬学系・分子生物学	講師	岸 雄介	生体内ニューロン分化における 高時間解像度・多階層クロマチンポテンシャルの解析
東京大学 アイソトープ総合センター	教授	秋光 信佳	核内RNAボディによるクロマチン制御と熱ストレス応答
東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻	教授	加納 純子	サブテロメアクロマチンポテンシャル
東京大学 理学系研究科	助教	中村 遼平	原腸形成期におけるTAD形成による クロマチンポテンシャル変化
東京工業大学 理学院物理学系	助教	藤芳 暁	クロマチン構造の核内観察
金沢大学 ナノ生命科学研究所	教授	柴田 幹大	クロマチンリモデリングの実時間イメージング
名古屋大学 大学院工学研究科	教授	笹井 理生	4Dゲノムアーキテクチャと細胞の転写活性
京都大学 高等研究院アイセムス	教授	見学 美根子	発生脳における計画的DNA切断によるクロマチン保護機構
京都大学 大学院生命科学研究所	助教	服部 佑佳子	栄養環境に応じた個体成長および生殖機能を支える クロマチン制御機構の解明
京都大学 大学院理学研究科	助教	寺川 剛	クロマチンカーテン法によるクロマチン凝集の 1分子蛍光顕微鏡観察
大阪大学 大学院生命機能研究科	特任講師	山崎 智弘	RNA誘導性相分離によるクロマチン制御
島根大学 医学部病態生化学	助教	加藤 太陽	転写と関連した非従来型ヌクレオソームの 細胞内高解像度マッピング
山口大学 大学院・創成科学研究科	講師	原 裕貴	核内クロマチン密度と核内構造体の相互関連の検証
慶應義塾大学 医学部・分子生物学	准教授	岩崎 由香	トランスポゾンが形作るヘテロクロマチン領域とゲノム構造
早稲田大学 理工学術院	教授	佐藤 政充	細胞の目覚めを引き起こす遺伝子制御の基盤となる クロマチンの時間的変化
理化学研究所 生命機能科学研究センター	研究員	毛利 一成	3次元STED-FCSで明かすクロマチン潜在能を支える 核内微小構造の分子動態
東京都医学総合研究所 ゲノム動態プロジェクト	所長	正井 久雄	グアニン4重鎖を介して核膜近傍に形成される クロマチンドメインによる染色体動態制御
産総研 動的創薬 モダリティ研究グループ	主任研究員	小林 慎	X染色体不活性化をモデルとした ヘテロクロマチン化維持機構の解明

### 3. 公募研究紹介

#### 『ヒストンアセチル化・非コードRNAによる転写活性化の物理』

研究代表者：山本 哲也（北海道大学・化学反応創成研究拠点・特任准教授）

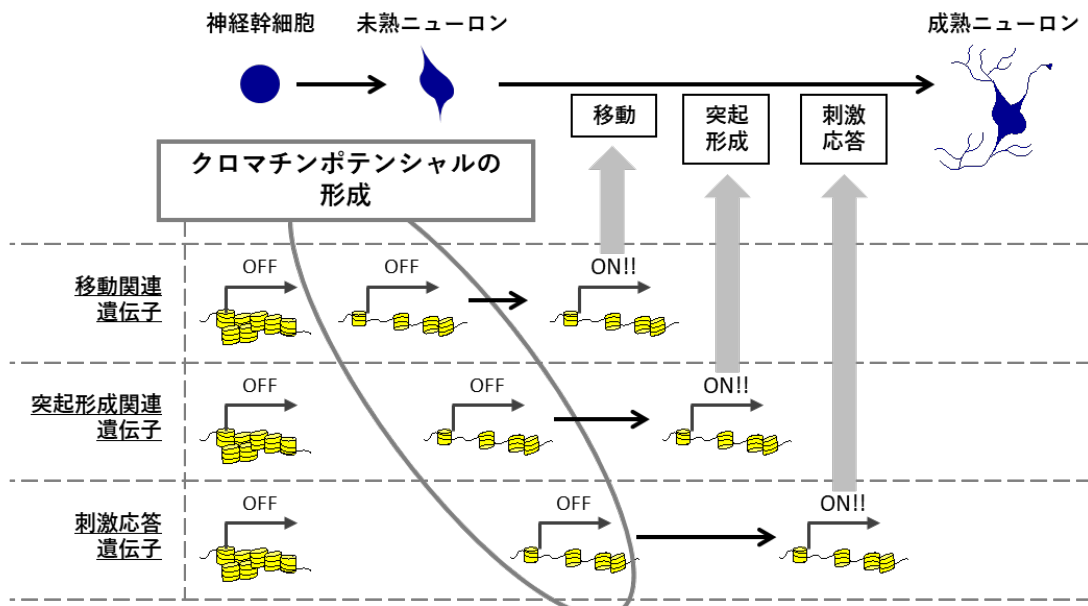
クロマチンの構造や化学修飾状態は、遺伝子制御に重要な役割を果たします。例えば、ヒストン（H3K27）のアセチル化は遺伝子を活性化し、メチル化は遺伝子を不活性化にします。第一期の研究では、ヒストンの翻訳後修飾の酵素反応ダイナミクスを考慮に入れて、メチル化されたヒストンにはアセチル化酵素が吸着できず、アセチル化されたヒストンにはメチル化酵素が吸着できないという反相関がある場合には、ヒストンのアセチル化率が高い領域とメチル化率が低い領域が共存するという結果を得ました（Yamamoto, Sakaue, & Schiessel, bioRxiv, 405134）。また、領域内共同研究によって、転写によるRNAの合成によって、転写サイト付近に凝集体が形成されることを示しました（Yamamoto, Yamazaki, & Hirose, Soft Matter, 2020）。一方、領域内の計画研究では、ヒストンのアセチル化と転写ダイナミクスの計測（Sato et al., Development, 2019）と、転写によって生成された非コードRNAとの相互作用によるヌクレオソームの解離現象の研究（Fujita et al., Comm. Biol., 2020）がおこなわれています。最近の研究では、アセチル化したヒストンとBRD4が凝集して相分離する傾向があることが示されています（Gibson et al., Cell, 2019）。第二期では、第一期で構築した理論を拡張することによって、ヒストンのアセチル化と転写による非コードRNAの生成による凝集体形成の機構、クロマチンの構造転移、転写ダイナミクスを理論的に明らかにする研究を行います。



# 『生体内ニューロン分化における高時間解像度・多階層クロマチンポテンシャルの解析』

研究代表者：岸 雄介（東京大学・薬学系・分子生物学・講師）

幹細胞が機能細胞に分化する過程では、必要な遺伝子や不要な遺伝子のクロマチン構造が次々に変化し、その後の遺伝子発現を制御します。そのため、そのときのクロマチン構造がその後の遺伝子発現変化にどういった影響を与えるのか、すなわちクロマチンポテンシャルの重要性を明らかにするためには幹細胞が機能細胞に分化していく過程が最も適したモデル系であると考えています。脳を中心素子であるニューロンは神経幹細胞から産生されますが、その分化課程は脳室帯から脳表層への長距離の移動に始まり、その後外界からの刺激などに応じて、長く複雑な神経突起形成やシナプス形成などの大きな機能的、形態的な変化を伴います。この過程において、約2万ある遺伝子のうちおよそ8千もの遺伝子が有意に、かつ数時間単位で刻々と発現変化します。これまでのニューロン分化過程におけるクロマチン構造変化については、主に培養ニューロンを用いた研究が主でした。本研究では、実際に我々の脳の中で起きている現象を、これまでにない高い時間解像度で明らかにすべく、生体内ニューロンの分化過程においてクロマチンポテンシャルがどのように形成され、その能力がどのようにして発揮されていくかを明らかにすることを目指します。



数時間単位でのクロマチンポテンシャルの変化を捉える

## 4. ミーティングレポート

### ■15th Asian Epigenomics Meeting 2021

#### ～オフィスにて学ぶ切磋琢磨の大切さ～

2021年2月24、25日に15th Asian Epigenomics Meeting (AEM)がオンライン開催されました。AEMは、アジア6カ国のエピジェネティクス研究者が一堂に会して交流することを目的に、2006年から毎年開催されています。日本からは、牛島俊和先生（国立がん研究センター研究所）と近藤豊先生（名古屋大・医）が常連で、毎年のように参加されていますが、私は今回が初参加。今回は、Genome Institute of SingaporeのShyam Prabhakarさんが主催者ということで、昨年秋のシンガポール訪問を楽しみにしていたのですが、新型コロナウイルスによって日程は延期に。現地開催もかなわず、オンラインとなりました。






しかし、招待演者の顔ぶれは豪華そのもの。5つの基調講演は、Bing Ren (UCSD)、Howard Chang (Stanford University)、Anne Ferguson-Smith (University of Cambridge)、Ana Pombo (Max Delbrück Centre for Medical Medicine)、Eileen Furlong (EMBL)と、分野を代表する方々によるものでした。いずれも非常に面白く、時差1時間という恵まれた状況でオフィスに居ながらハイレベルな発表を楽しむことができました。ゲノム三次元構造に関する発表も多く、アジアのエピジェネティクス研究は多彩であると肌で感じました。もちろん、会場で研究の最前線の息吹を感じながら聞けないことは残念ですが、スライドの隅々まで見えるので理解が深まりますし、画面の片隅で質問も作文できるので、オンラインの良さも感じました。また、アジア各国の若手PI、特に女性PIのレベルの高さには舌を巻き、大いに刺激を受けました。その多くは米国の有カラボ出身で、アジアに戻ってから日も浅く、今後の発展が楽しみです。彼らと交流を深めていくことが今後大切になると感じていたら、早速、台湾のAEM参加者から招待講演の依頼メールが届き、時期が来たらオンサイトで是非！と快諾しました。

翻って、今回のAEMで日本人が存在感を発揮していたとは言い難く、色々と考えさせられました。国際学会と聞くと欧米の学会に目が向きがちですが、オンライン学会の最大のネックは時差です。一方、アジアの学会は時差の問題が無く、米国の著名なアジア系PIが基調講演に名を連ねて学会のクオリティを上げています。しかも、前述のようにポテンシャルの高い若手PIの宝庫でもあり、日本の研究者にとってデメリットは見当たりません。近場で海外武者修行的な経験ができ、日本のサイエンスを諸外国にアピールできる良いチャンスでもあります。この拙文を読まれて「我こそは！」と思われた皆さんは、若手からPIまで是非とも奮起をよろしくお願いします。

学会後、日本人のプレゼンスの話をしていて、実は頑張って質問していた女性ラボメンバーの存在が判明。ただし、匿名で質問していたとか。これでは日本人の存在感は参加者には見えません。質問は名前入りですべきであると本人に伝えた所、週明けの別のオンライン国際学会（BDRシンポジウム）で、早速果敢に名前入りで質問して存在感を発揮しており、大変頼もしく思いました。このエピソードは示唆的で、他にも匿名で質問していた日本人がAEMにいたとすれば大変もったいない話です。若手の皆さんには、少しでも勇気を出して名前入りで質問するだけでオンライン学会でも存在感を発揮できること、そして、互いに切磋琢磨できることを是非とも知ってほしいと思います。私自身、彼女が勇気を出して質問する姿に触発され、自分ももっと質問しなければ、と改めて思われました。質問には、こういった切磋琢磨を促す効果もあり、少々勘違いの質問をしても大したことはありません。この一連のエピソードは、たとえオンラインであっても、人は存在感を発揮することで互いに切磋琢磨することができる、という当たり前のことを改めて私に気づかせてくれました。傍目にはオフィスに籠っているだけの数日間でしたが、貴重な教訓を得ることができました。

(理研BDR・平谷 伊智朗)

Speakers

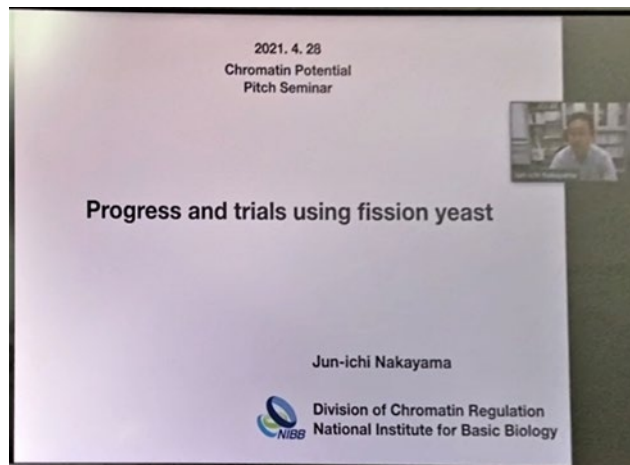
 <b>Howard CHANG (keynote)</b> Investigator Howard Hughes Medical Institute Virginia and D.K. Ludwig Professor Cancer Research Stanford University Professor Dermatology and Genetics Stanford University Faculty Cancer Biology Ph.D. program Program in Epithelial Biology USA <a href="#">View</a>	 <b>Anne C FERGUSON-SMITH (keynote)</b> Arthur Balfour Professor Genetics Pro-Vice Chancellor Research University of Cambridge UK <a href="#">View</a>	 <b>Eileen FURLONG (keynote)</b> Head of Department Genome Biology Unit European Molecular Biology Laboratory (EMBL) Senior Scientist / Faculty European Molecular Biology Laboratory (EMBL) Germany <a href="#">View</a>	 <b>Ana POMBO (keynote)</b> Deputy Speaker Program-Oriented Funding on Systems-wide and Cardiovascular Disease of the Helmholtz Association Max Delbrück Centre for Medical Medicine (MDC) Deputy Scientific Director Berlin Institute for Medical Systems Biology Max Delbrück Centre for Medical Medicine Professor Epigenetic Regulation and Genome Architecture (IW3) Institute of Biology Humboldt University MDC Group Head Epigenetic Regulation & Genome Architecture Group Berlin Institute for Medical Systems Biology Germany <a href="#">View</a>	 <b>Bing REN (keynote)</b> Director Center for Epigenomics University of California, San Diego School of Medicine USA <a href="#">View</a>
--	---	--	--	--

## ■第1回・第2回月例クロマチン潜在能セミナー 「Chromatin Potential Pitch Seminar」

本会はクロマチン潜在能の現状と将来的な課題について、話題提供して議論することを目的として行われました。毎回、領域内の2名が発表し、第1回は4月1日で、話題提供は木村暁さん(計画研究代表)と大川恭行さん(計画研究分担)、第2回は4月28日で、話題提供は平岡泰さん(計画研究代表)と中山潤一さん(計画研究代表)でした。総勢100名近くの領域内の研究者および学生が参加し、活発なディスカッションが交わされました。発表ではクロマチンに関連する研究の進捗やその根幹となる解析方法などが議論されました。そして、ディスカッションでは、疑問点やその解決策の意見交換が予定時間を超える勢いでなされました。私たちの好奇心をくすぐる内容ばかりで、終始交わされた興味深いアイデアに心躍らされました。中でも、平岡さんの発表において、クロマチンの軸形成の話題で登場した核の形態変化は、核を再構成する私たちの研究のヒントになるかもしれないと思いました。

昨今の情勢により学会等で外に出る機会が減ったこともあり、領域内の研究の現状を知ることは貴重な経験となりました。また、自分の今後の研究で、このような発表に取り上げられるような成果をあげたいと強く感じ、研究活動のモチベーションとなりました。いつの日かオンサイトでみなさまと顔を合わせてディスカッションができることを楽しみにしています。

(近畿大学・山縣研・B4平井 樹/B4米澤 直央)



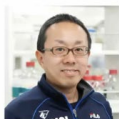
中山潤一さん発表のスナップショット



## ■第14回日本エピジェネティクス研究会年会

2021年3月30日、31日に、日本エピジェネティクス研究会の第14回年会がオンラインにて開催されました (<http://square.umin.ac.jp/jse2020/>)。本会は、名古屋大学医学系研究科の近藤豊先生が年会長を務められ、日本中のエピジェネティクス研究者がZoom上に集い、口頭発表・ポスター発表ともに大盛況でした。

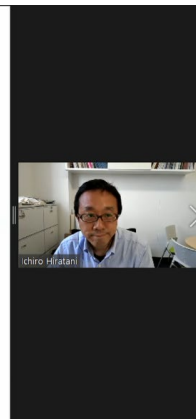
### 1細胞全ゲノムDNA複製解析から探る ゲノム三次元構造の発生制御



平谷 伊智朗  
Ichiro Hiratani

神戸理研BDR  
RIKEN BDR (Kobe)

第14回日本エピジェネティクス研究会年会  
March 31, 2021  
(Online)



### 平谷さんの発表の様子

当領域からは、中山潤一先生、胡桃坂仁志先生、木村宏先生、斉藤典子先生がそれぞれセッションの座長を務められ、平谷伊智朗先生と第一期公募班員の宮本圭先生と前島一博先生が最新の研究成果を発表されました。また、第一期公募班員の石内崇士先生と、私が日本エピジェネティクス研究会奨励賞をいただくことができ、受賞講演をさせていただきました。

今回の年会の特徴は、年会長の近藤先生のお考えのもと、エピジェネティクス研究ど真ん中ではない研究発表が多かったことです。例えば、西増先生のCas分子の構造解析、城村先生の老化細胞研究、泊先生のHEROタンパク質、林先生の卵子様細胞の誘導など、私たちのエピジェネティクス研究に関してきそう興味深い発表を聞くことができ、今後の展開に夢がふくらみました。神経系でのエピジェネティクスを調べている私としては、泊先生のHEROによるタンパク質品質管理のメカニズムとその破綻が神経変性疾患と関わっていたりしないかなあ、などと想像し、これからのプロジェクトを考えるきっかけになりました。また個人的には、いつも神経発生分野で刺激をいただき切磋琢磨している松田泰斗くんと一緒に奨励賞をいただけたことがよい思い出となりました。

最後に今回の年会ですが、当初は2020年5月に予定されていたものが、コロナ禍により2021年度3月のオンサイト開催に延期され、その後オンサイト開催からオンライン開催へと変更されました。そのため、年会長の近藤先生とその研究室員の方々、研究会の幹事の方々は大変なご苦勞をされたと想像します。この場を借りて、この年会の開催にご尽力された方々に感謝を申し上げます。(東大・岸 雄介)

## 5. 成果紹介

■眞貝洋一計画研究代表の論文がEpigenetics & Chromatin誌に掲載されました。

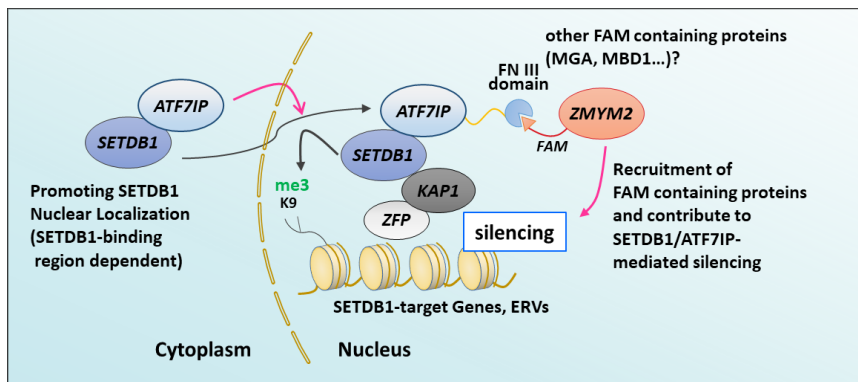
### The fibronectin type-III (FNIII) domain of ATF7IP contributes to efficient transcriptional silencing mediated by the SETDB1 complex

† Tsusaka T, Fukuda K, Shimura C, \*Kato M, \*Shinkai Y.


Epigenetics Chromatin. 2020 Nov 30. doi: 10.1186/s13072-020-00374-4.

<https://epigeneticsandchromatin.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13072-020-00374-4>

ヒストンH3の9番目のリシンのジあるいはトリメチル化(H3K9me2 or 3)は種を越えて保存された転写抑制のエピゲノムで、レトロエレメントの発現を抑制することで、転移や周辺への転写への影響を押さえている。哺乳類では、SETDB1及びSUV39HがH3K9me3のメチル化酵素として働き、SETDB1が欠失すると、様々なレトロエレメントの脱抑制が誘導される。数年前に、眞貝らのグループは、SETDB1により抑制されるレトロエレメントの転写抑制に寄与する因子の網羅的CRISPR/Cas9 KOスクリーニングを行い、既知並びに新規の因子をいくつも同定した(Fukuda et al., Genome Res 2018)。見いだされた上位の因子の1つにATF7IPという核内タンパク質がある。すでに、ATF7IPがSETDB1と物理的に会合して複合体を形成していること、ATF7IPを欠損させるとSETDB1が標的とするレトロエレメントが脱抑制すること、は知られていたが、どのようにしてSETDB1の機能を制御しているのか、よくわかっていなかった。2019年に、眞貝グループは、ATF7IPはSETDB1の核内局在に重要な役割を持つこと、ATF7IPが消失するとSETDB1の核内局在は強く抑制されることを明らかにした(Tsusaka et al., EMBO Rep. 2019)。さらに、SETDB1のH3K9メチル化活性はユビキチン化により正に制御されていることが分かっていたが、ATF7IPによりSETDB1が核内に局在することでユビキチン化レベルが高く保たれること、つまりATF7IPは2つのメカニズムでSETDB1の活性（転写抑制機能）を制御していることを明らかにした。今回の、眞貝らのグループの論文では、さらに詳細にATF7IPのSETDB1複合体としての機能を解析したものである。



ATF7IPによるSETDB1の機能制御



その結果、SETDB1の核内局在はATF7IPとの物理的会合が必須であること、さらにATF7IPのC末のfibronectin type-III (FNIII) ドメインにはFNIII domain of ATF7IP -interacting Motif (FAM)と命名したモチーフを有する因子（例えばMBD1, ZMYM2やMGA）が会合すること、FNIIIドメインが様々な因子との会合のハブとして機能することで、SETDB1による転写抑制をより強固なものにしていることを明らかにした。エピゲノム制御因子の解析を通して、転写抑制のクロマチンポテンシャルの複雑な制御の一端を明らかにしたとも言える。また、SETDB1に対する特異的阻害剤の報告は今の所ないが、これらの一連の結果は、ATF7IPがSETDB1の阻害剤開発の有効な標的になりうることを示している。



■藤芳暁公募研究代表と木村宏領域代表らの論文が、Optics Letters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。

## Variable Immersion Microscopy with High Numerical Aperture

† Ishida K, Naruse K, Mizouchi Y, Ogawa Y, Matsushita M, Shimi T, Kimura H,  
\*Fujiyoshi S.

Opt Lett. 2021 Feb 15. doi: 10.1364/OL.416006.

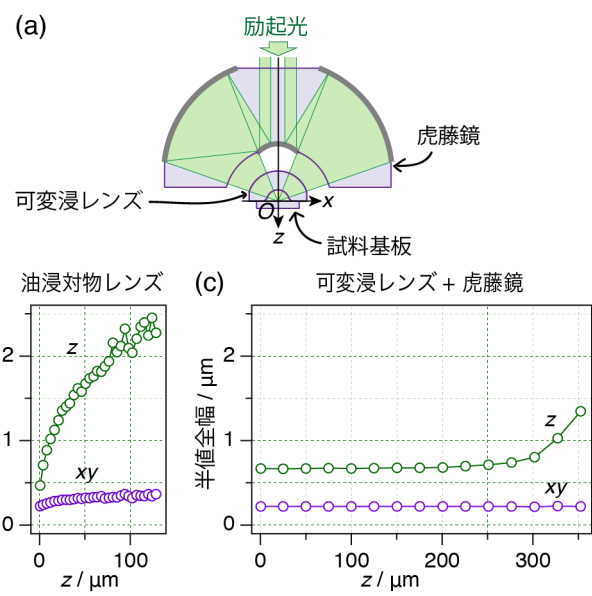
<https://www.osapublishing.org/ol/abstract.cfm?uri=ol-46-4-856>

我々は、様々な屈折率 ( $n = 1.3 \sim 1.8$ ) の封入剤が使用でき、深さ0.3 mmまで回折限界の高開口数 ( $n \sin\theta = 1.2 \sim 1.6$ ) イメージングを可能する「可変浸レンズ」を開発した (図a)。

一般的に、光学顕微鏡の分解能は対物レンズの開口数 (NA, Numerical Aperture) で決まる。開口数は入射光の角度 (開口半角 $\theta$ ) と、焦点付近の屈折率 $n$ を用いて  $NA = n \sin\theta$  と表される。特に、光が進む $z$ 方向の分解能は開口数の2乗に反比例する ( $\pm n\lambda/NA^2$ ,  $\lambda$ は波長) ために、クロマチン構造や細胞内小器官の三次元イメージングには高開口数の顕微鏡が不可欠である。そういう観点では、最高の開口数を誇る油浸対物レンズ ( $NA > 1.4$ ) を用いた顕微鏡がこうした系に最適な方法と言える。しかし、実際には油浸対物レンズでは、カバーガラス/封入剤間の界面屈折に由来する球面収差のために、細胞内部で $z$ 分解能が悪化する [1]。

図bは、 $NA = 1.4$ の理想的な油浸対物レンズの分解能

(点像分布関数の半値全幅) のカバーガラス表面からの深さ $z$ に対する依存性の光学シミュレーションである (波長488 nm)。これを見ると、焦平面 ( $xy$ ) 方向の分解能は $z$ に対して大きく変化しないが、 $z$ 分解能は急激に悪化していることが分かる。詳しくみると、カバーガラスに近い位置 ( $z = 0.7 \mu\text{m}$ ) では $z$ 分解能は  $0.47 \mu\text{m}$  であり、 $NA=1.2$ の理想的な水浸対物レンズの ( $z$ 分解能  $0.64 \mu\text{m}$ ) よりも優れている。つまり、全反射顕微鏡のようにカバーガラス近傍を測る場合には、油浸対物レンズが最も優れていることを表している。これに対して、 $z = 12 \mu\text{m}$ になると分解能が  $1 \mu\text{m}$  に悪化する。つまり、ほ乳類細胞ではカバーガラス近傍と細胞上部では分解能が違うことになる。その後も深さ $z$ に比例して $z$ 分解能が悪化していく。



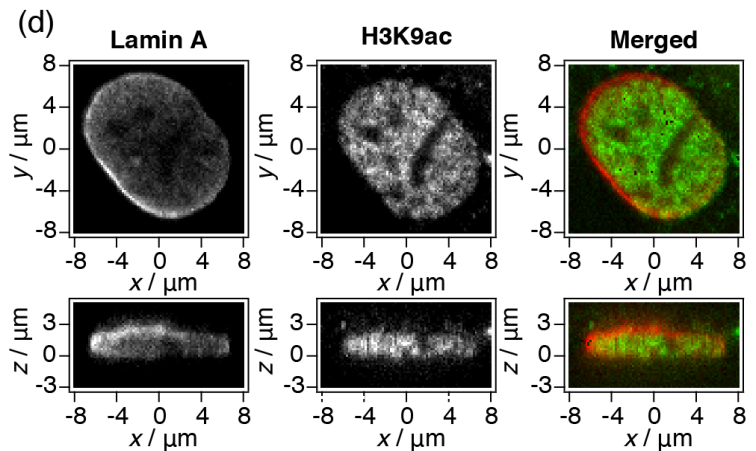
(a) 可変浸レンズシステムのデザイン。深さ $z$ 方向に対する (b) 油浸対物レンズと (c) 可変浸レンズシステムの分解能。

この問題を解決する一つの解が「可変浸レンズ」である。可変浸レンズは高開口数の反射対物レンズ「虎藤鏡[2],  $\sin\theta = 0.9$ 」と組み合わせて、図aのように使用する。励起光（平面波）は虎藤鏡によって理想的な球面波に変換される。球面波のすべての光線は可変浸レンズの2つの界面（空気/ガラスとガラス/封入剤）において垂直入射となるので球面収差が生じない。このため、図cのように、可変浸レンズに対して虎藤鏡の位置を動かすことで試料内部を見た場合、約0.3 mmまでxyzのどの分解能も回折限界の性能に等しくなることが分かった。これは、油浸対物レンズと比べて2桁以上、水浸対物レンズやシリコン浸対物レンズ（ $NA = 1.2$ ）と比べても1桁優れている。

図dに、可変浸レンズと虎藤鏡を用いたラミン（Lamin A）とアセチル化ヒストン（H3K9ac）の蛍光画像をしめす。細胞核にあるラミンとヒストンが画像化されている。実は、この画像、査読中にボツになったものであり、Opt. Lett.誌には厚さ50  $\mu\text{m}$ のヒト乳腺上皮細胞スフェロイドのヒストンH2B-mCherry蛍光画像が載っているので、そちらも見て頂きたい。


可変浸レンズ顕微鏡は、厚みのある試料のクロマチン動態の三次元観察に有効であり、今後はクロマチンの潜在能を明らかにするために利用したいと考えている。本研究では、可変浸レンズと試料を固定して、対物レンズとの相対距離を変化させていた。この配置では光学系から収差が発生するため、走査範囲が0.3 mmと制約されている。可変浸レンズと対物レンズを固定して試料を動かすとこのよ

うな収差が無くなるため、数ミリメートルの深さまで観察が可能になると考えており、このような顕微鏡も製作中である。最後に、可変浸レンズは第一著者である石田啓太氏が卒業研究（2017年度）によって考えたものであるが、実証実験が始まったのが2020年1月であり、まぎれもなく新学術領域「クロマチン潜在能」での共同研究が産んだ新しい光学顕微技術と言える。



#### 参考文献

- [1] S. Hellら, "Aberrations in confocal fluorescence microscopy induced by mismatches in refractive index", *J. Microsc.*, **169**, 391 (1993).
- [2] M. Fujiwaraら, "Aberration-corrected cryogenic objective mirror with a 0.93 numerical aperture", *Appl. Phys. Lett.* **115**, 033701 (2021).



■河野秀俊計画研究分担の論文が Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America誌に掲載されました。

## **Torsional stress can regulate the unwrapping of two outer half superhelical turns of nucleosomal DNA**

† Ishida H, \*Kono H.

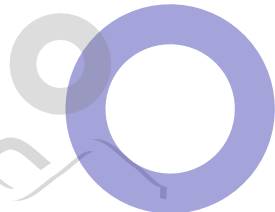
Proc Natl Acad Sci USA. 2021 Feb 16. doi: 10.1073/pnas.2020452118.

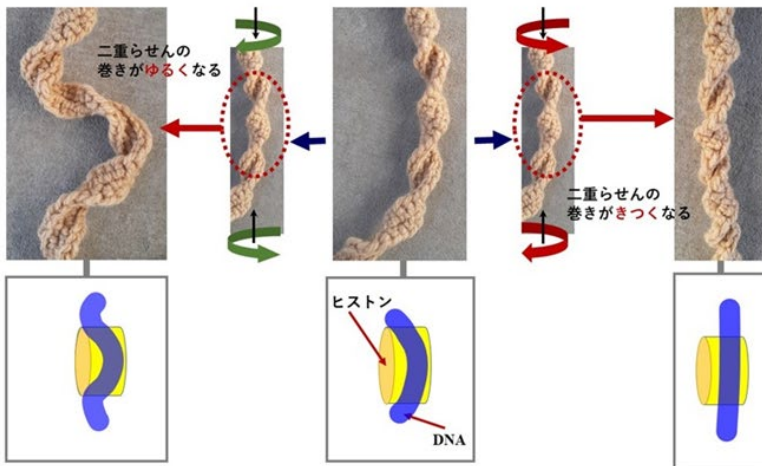
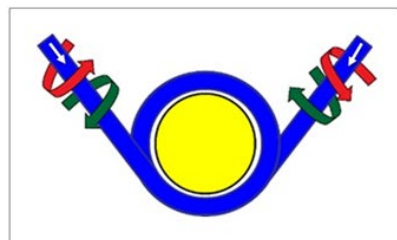
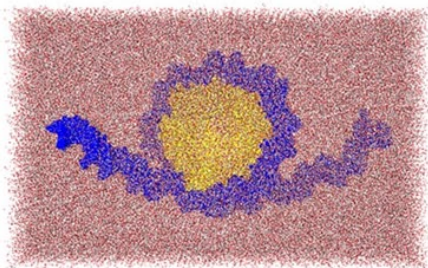
<https://www.pnas.org/content/118/7/e2020452118.long>

クロマチンの状態（≡クロマチンポテンシャル）と遺伝子発現の関係を明らかにすべく、盛んに研究が行われている。クロマチンの基本構造体、ヌクレオソームにはさまざまなタンパク質が結合し、クロマチンの状態を変えるが、結合がヌクレオソームの物性状態をどのように変えるかは、原子レベルではよくわかっていない。細胞核内のDNAは周りの分子と相互作用し、引っ張られたりねじられたりと絶えずさまざまな力を受けている。我々は、この力のうち、ねじれの力とその向きに着目し、DNAがねじれの力を受けた時にヌクレオソームがどのような応答をするかを、スーパーコンピュータを用いた大規模なシミュレーション計算によって調べた。

その結果、ねじれの向き（ヌクレオソームに向かって右巻き、左巻き）によって、ヌクレオソームDNA構造の変化の様子が大きく異なることが分かった（次ページ図）。左巻きに捩じると、DNA自体が硬く直線的になり曲がりにくくなるのに対し、逆に捩じるとDNAの2重らせんがほどけ柔らかくなった。さらに柔らかくなったDNAはヒストンタンパク質と多様な相互作用をし、結果的にヒストンタンパク質からDNAは解離しにくくなることが分かった。また、左巻きに捩じると、ヌクレオソームの両端のうちどちらか一方の片側のみが解離することが多くなることが分かった。このような性質を粗視化モデルに取り入れることで、大規模なクロマチンの動態をより正確に調べることができると考えている。

一般に、ねじれの力は力が作用する場所から遠いところまで迅速に伝わっていくという特徴がある（ヒモを思い浮かべてください）。従って、あるところで生じたねじれの力は、広い範囲のDNAの収納状態（クロマチン構造）に影響を与えうる。例えば、DNAが損傷したとき、局所的なねじれの力によって修復に必要なシグナルが周囲に瞬時に伝わる仕組みがあるのではないかなどと考えを巡らせている。





スーパーコンピュータを用いて構築したヌクレオソームとねじれ力。ヌクレオソーム内のすべての原子の動きを正確に計算するためには、周りの大量の水分子とイオンとの相互作用も計算する必要がある（左上図、空間充填モデル）。DNAに左巻きのねじれ力（赤色の矢印）、または、右巻きのねじれ力（緑色の矢印）を加え（左下図）、ヌクレオソームを含む全ての分子の時々刻々の動きを観測した。ヌクレオソーム内のDNA（右図）は二重らせんの巻きがきつくなると、直線的になり曲がらない。逆に巻きがゆるくなると、グニャグニャになる。図をわかりやすくするため、ヌクレオソームのひと巻き分のDNAのみを表示した。

## 6. その他

- 領域研究者が令和3年度科学技術分野の文部科学大臣表彰を受賞されました。  
科学技術賞 「タンパク質翻訳後修飾の生細胞計測による転写制御機構の研究」  
木村 宏 領域代表
  - 科学技術賞 「ゲノムDNA機能を制御するクロマチン構造基盤の研究」  
胡桃坂 仁志 計画研究代表
  - 若手科学者賞 「神経発生におけるクロマチン制御機構の研究」  
岸 雄介 公募研究代表
- 大変おめでとうございます。

[https://www.mext.go.jp/b\\_menu/houdou/mext\\_00547.html](https://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/mext_00547.html)

- 岸雄介公募研究代表が、第14回日本エピジェネティクス研究会年会において、奨励賞を受賞されました。大変おめでとうございます。



## 7. 今後の予定

### ■ 第32回 細胞生物学ワークショップ

日 時： 2021年8月2日(月)-6日(金) (オンライン+オンサイト開催)

会 場： オンライン+大阪大学生命機能研究科

講 師： 平岡 泰 (阪大)、原口 徳子 (阪大)、平野 泰弘 (阪大)、金城 政孝 (北大)、  
北村 朗 (北大)、塚田 祐基 (名大) 他

受講対象者： 全国の大学院生・若手研究者16名程度

参加申し込み： 2021年6月1日(水)-6月30日(水)12:00 (必着)

Homepage： <https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/hiraoka/32ndWS.html>

### ■ 第94回 日本生化学大会

日 時： 2021年11月3日(水)-5日(金) (オンライン開催)

会 頭： 深水 昭吉 (筑波大)

Homepage： <https://www2.aeplan.co.jp/jbs2021/index.html>

### 当領域共催シンポジウム

「クロマチン構造による遺伝子発現制御機構」

オーガナイザー：胡桃坂 仁志 (東大)、立和名 博昭 (がん研)



## ■第44回 日本分子生物学会年会

日 時： 2021年12月1日(水)-3日(金) (オンライン+オンサイト開催)

会 場： オンライン+パシフィコ横浜

年会長： 塩見 美喜子 (東大)

演題登録受付： 2021年7月1日(木)-7月30日(金)

事前参加登録受付： 2019年7月1日(木)-10月6日(金)

Homepage: <https://www2.aeplan.co.jp/mbsj2021/>

### 当領域研究者による指定シンポジウム

「RNAによる核内構造体とクロマチンの制御」

オーガナイザー： 胡桃坂 仁志 (東大)、岩崎 由香 (慶應大)

### 当領域研究者によるワークショップ

「核小体から考える隔離系から混雑系の化学への発展」

日 時： 2021年12月2日 (木) 09:00~11:15

オーガナイザー： 井手 聖 (遺伝研)、斉藤 典子 (がん研)

「種の個性を生み出す原動力とは何か？」

日 時： 2021年12月2日 (木) 15:45~18:00

オーガナイザー： 服部 佑佳子 (京大)、中川 真一 (北大)

「RNAと相分離の切っても切れない関係」

日 時： 2021年12月2日 (木) 15:45 ~ 17:15

オーガナイザー： 山崎 智弘 (阪大)、山崎 啓也 (東大)

「細胞核を造る ~再構成的アプローチによるクロマチン、染色体、細胞核の理解~」

日 時： 2021年12月3日 (金) 09:00~11:15

オーガナイザー： 山縣 一夫 (近大)、原口 徳子 (阪大)

**編集後記**：年度替わりの慌ただしい時期がすぎ、梅雨に入りそうな気候になって参りました。新たな公募班の仲間を迎え、「化学反応」による新たな研究の展開があることを願います。今後とも本ニューズレターをよろしくお願いいたします(NS)。  
原稿依頼させていただいた先生方、快く引き受けてくださり、いつも感謝しております。新しい公募の先生方の原稿も集まり、またテンポよく発行していけたらと思っております。どうぞよろしくお願いいたします(TF)。