

R N G

Replication of Non Genome

Newsletter



RNG

Replication of Non Genome

新学術領域研究(研究領域提案型)
多様かつ堅牢な細胞形質を支える
非ゲノム情報複製機構
略称:非ゲノム情報複製
領域番号:7103

05

2022 February

R N G

Replication of Non Genome

Newsletter

新学術領域研究(研究領域提案型)
多様かつ堅牢な細胞形質を支える
非ゲノム情報複製機構
(略称:非ゲノム情報複製/7103)

05
2022 February



表紙イラスト:
ウジェーヌ・アンリ・ポール・ゴーギャン(Eugène Henri Paul Gauguin, 1848年6月7日 - 1903年5月8日)
『我々はどこから来たのか 我々は何者か 我々はどこへ行くのか』(D'où venons-nous? Que sommes-nous? Où allons-nous?)

CONTENTS

- 02 領域代表挨拶
- 04 研究業績紹介
- 09 活動報告
- 10 コラム 有田 恭平
- 12 受賞・人事

Greeting 領域代表挨拶

Web会議により 発展する日本の研究

早いもので本新学術領域研究も半分を経過した。今年からは後半戦が始まる。領域発足時にも述べたが、10名を超える班研究というのは日本独自の研究文化で諸外国にはあまり例を見ない。この独自の班研究が、日本全体の研究水準を押し上げるのに果たした役割は非常に大きい。COVID-19の蔓延により班研究は大きな影響を受けて、日本の研究全体が大きな打撃を受けるかと危惧したが、むしろ答えは逆であったと感じる。班研究という形態がZoomに代表されるWeb会議の導入を促進し、手軽に議論することが可能となった結果、より密接かつ確実な共同研究が推進されているように思う。諸外国、とりわけ欧米では広い国土のため対面での会議が難しく、以前より研究活動に電話が重要な役割を果たしていた。実際、私の留学中のポスは朝から晩まで電話しており、これにより研究上重要な情報を得ていた。日本はといえば国土が狭いため、比較的頻回に対面での会議が可能で、これにより情報交換していたが、電話ほど頻回にはできないため欧米ほど研究情報のやり取りが容易ではなかった。日本人があまり電話での長話を好まないのも理由の一つかもしれない。今後Web会議が根付いていけば容易かつ広範な情報交換が可能となり日本の研究推進に大きく貢献するだろう。とは言え、今年度で終了する前期公募班の皆さんと対面でお会いできなかったのを非常に残念と思うのは私だけではないだろう。やはり対面でお会いして皆さんで一杯、という日を一日千秋の思いで待ち望んでいる。



領域代表
中西 真
東京大学医科学研究所 教授

Organization 組織



計画研究班

- A01 非ゲノム情報の基本的複製機構**
 - 研究代表者 中西 真(東京大学医科学研究所)
 - 研究分担者 鷗木 元香(九州大学生体防御医学研究所)
藤 泰子(東京大学大学院理学系研究科)
 - 研究代表者 有田 恭平(横浜市立大学生命医科学研究所)
 - 研究代表者 村上 洋太(北海道大学大学院理学研究院)
 - 研究代表者 石黒 啓一郎(熊本大学発生医学研究所)
 - 研究代表者 油谷 浩幸(東京大学先端科学技術研究センター)
 - 研究分担者 永野 隆(大阪大学蛋白質研究所)
- A02 非ゲノム情報複製機構による細胞機能制御**
 - 研究代表者 古関 明彦(理化学研究所生命医科学研究センター)
 - 研究分担者 遠藤 高帆(理化学研究所生命医科学研究センター)
 - 研究代表者 岩間 厚志(東京大学医科学研究所)
 - 研究分担者 北村 俊雄(東京大学医科学研究所)
 - 研究代表者 谷内 一郎(理化学研究所)
 - 研究分担者 河本 宏(京都大学ウイルス・再生医科学研究所)
 - 研究代表者 丹羽 仁史(熊本大学発生医学研究所)

公募研究班

- A01 非ゲノム情報の基本的複製機構**
 - 研究代表者 佐々木 真理子(東京大学定量生命科学研究所)
 - 研究代表者 原田 昌彦(東北大学農学研究科)
 - 研究代表者 加納 純子(東京大学大学院総合文化研究科)
 - 研究代表者 池田 陽子(岡山大学資源植物科学研究所)
 - 研究代表者 高橋 達郎(九州大学大学院理学研究院)
 - 研究代表者 仙石 徹(横浜市立大学)
 - 研究代表者 鐘巻 将人(国立遺伝学研究所)
 - 研究代表者 立和名 博昭(がん研究会)
 - 研究代表者 正井 久雄(東京都医学総合研究所)
- A02 非ゲノム情報複製機構による細胞機能制御**
 - 研究代表者 廣瀬 哲郎(大阪大学大学院生命機能研究科)
 - 研究代表者 松崎 仁美(筑波大学生命環境系)
 - 研究代表者 岸 雄介(東京大学大学院薬学系研究科)
 - 研究代表者 山田 泰広(東京大学医科学研究所)
 - 研究代表者 竹林 慎一郎(三重大学大学院生物資源学研究所)
 - 研究代表者 横林 しほり(京都大学iPS細胞研究所・大学院)
 - 研究代表者 深川 竜郎(大阪大学大学院生命機能研究科)
 - 研究代表者 甲斐 歳恵(大阪大学大学院 生命機能研究科)
 - 研究代表者 前原 一満(九州大学 生体防御医学研究所)
 - 研究代表者 秋山 智彦(慶應義塾大学医学部)

NSD2によるヌクレオソームH3K36のメチル化と発がん性点変異E1099Kが引き起こす活性異常亢進の構造基盤

仙石 徹(横浜市立大学 医学部)

Sato K, Kumar A, Hamada K, Okada C, Oguni A, Machiyama A, Sakuraba S, Nishizawa T, Nureki O, Kono H, Ogata K, **Sengoku T**. Structural basis of the regulation of the normal and oncogenic methylation of nucleosomal histone H3 Lys36 by NSD2. *Nature Communications* 12, 6605 (2021)

ヒストン H3 Lys36 のジメチル化 (H3K36me2) は遺伝子発現を制御するエピジェネティック修飾であり、転写抑制的修飾である H3K27me3 と拮抗することにより遺伝子発現を制御している。H3K36me2 レベルは様々ながんにおいて上昇していることが知られている。例えば、急性リンパ性白血病の一部では H3K36 メチル化酵素 NSD2 の点変異 E1099K が NSD2 活性を異常亢進させてがんを引き起こす。一方、リンカーヒストン H1 は NSD2 の活性を抑制し、一部のリンパ腫に見られる H1 遺伝子のミスセンス変異は H3K36me2 レベル上昇を引き起こす。NSD2 がどのようにヌクレオソーム上の H3K36 を特異的に認識するか、また H1 がどのように NSD2 の活性を抑制するか、そして E1099K がどのように NSD2 活性を異常亢進させるかは解明されていなかった。

本研究では、クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子解析により、NSD2 の触媒ドメインがヌクレオソームに結合した複合体の構造を 2.8 Å 分解能で決定した。NSD2 が結合したヌクレオソームは SHL 5.5 より外側の DNA が剥がれており、それにより NSD2 の H3K36 へのアクセスが可能になっていた。H1 はヌクレオソームの両側のリンカー DNA と同時に相互作用することによってヌクレオソーム構造を安定化することが知られている。従って、H1 はヌクレオソーム DNA を剥がれにくくすることで NSD2 による H3K36 認識に必要なヌクレオソーム構造変化を妨げ、NSD2 の活性を抑制していると考えられる。

既報の NSD2 アポ構造においては、自己阻害ループと呼ばれる領域が H3 結合クレフトを覆っていることが知られていた。

一方、今回の NSD2-ヌクレオソーム複合体構造においては、自己阻害ループはコンフォメーション変化を起こして開いた状態をとり、それにより H3K36 とその周辺残基の NSD2 への結合を可能にしていた。発がん性変異 E1099K による活性異常亢進メカニズムを調べるために生化学的解析を行ったところ、E1099K 変異は NSD2 の触媒回転数を増加させる一方でヌクレオソームへの親和性には大きな影響を与えないことが明らかになった。また、分子動力学シミュレーション解析から、E1099K 変異体においては自己阻害ループが開いた構造をとりやすくなっていることが示唆された。これらの結果から、我々は「発がん性 E1099K は自己阻害ループの柔軟性に影響を与え、H3 結合に適したコンフォメーションを取りやすくすることで活性を異常亢進させる」というメカニズムを提唱する。

本論文を投稿準備中に、他グループによる NSD2-ヌクレオソーム複合体構造報告が Nature 誌に発表された。その論文では E1099K 変異が DNA リン酸基と相互作用しヌクレオソームへの親和性を上げることが活性異常亢進メカニズムであると提唱されていた。実は我々も当初は同様の仮説を考えていたが、クライオ電顕マップにおいて E1099K 側鎖の密度がまったく観測されないこと、メチル化活性測定実験とヌクレオソーム結合実験において E1099K 変異がヌクレオソーム親和性を変えないことなどから、他のメカニズムの提唱に至った。本研究と今後のさらなる解析を通じて活性異常亢進メカニズムが詳細に解明されれば、H3K36 ジメチル化制御の破綻が引き起こすがんの治療法に有様な情報を与えると期待される。

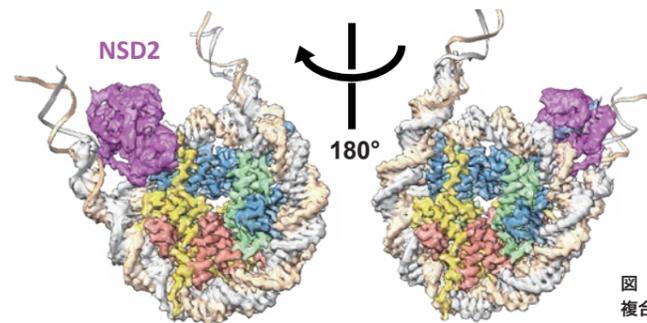


図 NSD2-ヌクレオソーム複合体のクライオ電顕構造

ヘテロクロマチン高次構造メンテナンスを行うFACTの役割

高畑 信也, 村上 洋太(北海道大学大学院・理学研究院)

Takahata S, Chida S, Ohnuma A, Ando M, Asanuma T, **Murakami Y**. Two secured FACT recruitment mechanisms are essential for heterochromatin maintenance. *Cell Reports*. 36:109540 (2021)

H3K9me とそれに結合する HP1 により規定されるヘテロクロマチンは局所的に作られるクロマチン高次構造体で遺伝子発現抑制に重要な役割を果たすがどのように維持されているのかわからない点が多い。分裂酵母の FACT 複合体は Spt16/Pob3/Nhp6 から構成されており(哺乳類などでは Pob3 と Nhp6 が融合した SSRP1 をもつ)、2007 年ドイツの研究グループから、分裂酵母 *pob3* 遺伝子を破壊した株では、ヘテロクロマチンがヒストン H3K9me と HP1 結合量がほとんど変化しないにも関わらず弛緩した状態になり、抑制されているはずの転写が脱抑制状態に変わることが報告された。我々はこの理由を分子レベルで解明することに着手し、*pob3* 遺伝子を破壊した分裂酵母株ではヘテロクロマチン形成領域からヒストン H2A/H2B が部分的に脱落してヘテロクロマチン内のヒストンがあたかも歯抜け状態になることで転写が脱抑制している事を発見した。またこの部分的なヒストンの脱落は、人工的な H2A/H2B の過剰発現で相補され転写が再抑制された。これはヘテロクロマチン内で H2A/H2B の交換反応が流動的に起きており FACT 複合体が H2A/H2B を安定に保持する事を示す結果である(図1)。

続いて FACT 複合体がどのようにヘテロクロマチンを認識しているのかの解明に着手し、転写活性化には必要な Nhp6 がヘテ

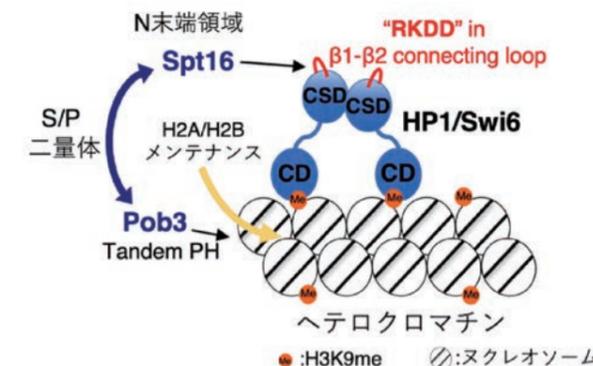


図1 FACTによるヘテロクロマチン認識とH2A/H2Bメンテナンス。Spt16N末端がHP1/Swi6をPob3がH3/H4をそれぞれ個別に認識する。Spt16の結合が弱まるとH2A/H2Bがヘテロクロマチンから抜け落ち、転写が脱抑制する。

ロクロマチン形成領域の転写抑制には関与しない事を明らかにした。これは今までの他の生物種で明らかになっている FACT 複合体によるクロマチン制御から考えると想定外の結果であった。さらに解析を続け、HP1 ホモログ Swi6 の二量体化ドメインと Spt16N 末端が直接結合する事、Pob3 の H3/H4 認識ドメインがヒストン濃縮度の高いヘテロクロマチンと選択的に結合する事を明らかにした(図1)。特に HP1/Swi6 と Spt16 N 末端の結合に関しては、従来 HP1 結合に必須であると言われてきた PxVxL モチーフを Spt16 が持たない事から、Spt16 が未知の Swi6 認識機構を持つことが想定し、生化学的・遺伝学的な実験から Charged Loop と名付けた外側へ突出したアミノ酸が Spt16-Swi6 結合に重要な役割を果たす事を突き止めた(図2)。この2つのヘテロクロマチン認識モードとして機能する Spt16 N 末端と *pob3* 遺伝子を同時に欠損した FACT 変異株を作成してヘテロクロマチンがどのように変化するかを観察した所、ヒストン H3K9me の大きな減少、HP1/Swi6 の深刻な結合低下、FACT 自身の結合消失が観察され、ヘテロクロマチン構造体が維持できなくなり消滅してしまう事が明らかとなった。

本研究から FACT 複合体は共役するパートナーが変わる事でクロマチン構造の動的変動にも静的状態維持にも両方を使い分ける分子機構が解明できた。これは生命の置かれた環境変化へ対応して迅速にクロマチン構造を切り替えて、遺伝子群の発現を調節するために極めて有効な戦略だと考えられる。

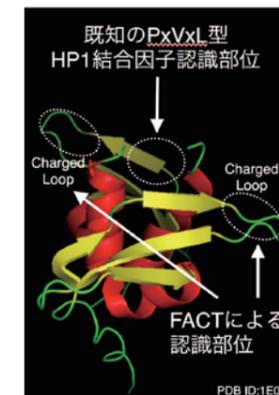


図2 FACTによるHP1/Swi6-CSD認識部位。PxVxLモチーフを持たないFACT構成因子Spt16のN末端はSwi6-CSD二量体の2つのβシートを繋ぐCharged Loopに結合する。

白血病関連遺伝子ASXL1は造血幹細胞においてパラスペックルの形成に参与する

山本 圭太, 北村 俊雄 (東京大学医科学研究所 細胞療法分野)

Yamamoto, K., Goyama, S., Asada, S., Fujino, T., Yonezawa, T., Sato, N., Takeda, R., Tsuchiya, A., Fukuyama, T., Tanaka, Y., Yokoyama, A., Toya, H., Kon, A., Nannya, Y., Onoguchi-Mizutani, R., Nakagawa, S., Hirose, T., Ogawa, S., Akimitsu, N., and **Kitamura, T.** A histone modifier ASXL1 interacts with NONO and is involved in paraspeckle formation in hematopoietic cells. *Cell Rep.* 2021. 24;36(8):109576.

生物の細胞内には「核」や「小胞体」「ミトコンドリア」など脂質二重膜によって仕切られた構造をもつオルガネラが存在している。一方で、多数の膜の無い構造体 (Membraneless Organelles : MOs) が細胞内で機能していることが近年明らかになり、注目が集まっている。「パラスペックル」「核スペックル」「ストレス顆粒」などに代表されるこれらの構造体は、液-液相分離 (LLPS : liquid-liquid phase separation) という現象によって細胞内に形成されている。LLPSとは水と油が分離するように、異なる組成の水溶液同士が互いに分離して液滴を形成する現象のことである。細胞内で起こる LLPS には、天然変性領域 (IDR : intrinsically disordered region) と呼ばれるドメインを有する蛋白質が重要な役割を担っている。IDR は決まった立体構造を持たないアミノ酸配列部位であり、その機能は長らく謎に包まれていた。近年になって、LLPS が MOs の形成をはじめとする細胞内の様々な現象に関わっていることがわかり研究が活発になっている。LLPS の研究はまだ発展途上であり、現在でもその多くは未解明である。

私たちの研究室では白血病原因遺伝子 ASXL1 の研究を行っている。変異型 ASXL1 (ASXL1-MT) を発現するノックイン (KI) マウスを作成し、本マウスの機能解析を通じて白血病発症の分子メカニズムを研究してきた。また、過去には「ASXL1 が変異獲得により、C 末端側を欠損した変異型 ASXL1 を発現すること」「変異型 ASXL1 が BAP1 と協調して白血病発症を促進すること」を明らかにしてきた。しかし、野生型と変異型 ASXL1 の蛋白質構造による機能の違いについては、まだ研究の余地が多く残されていた。

本研究では ASXL1 のアミノ酸配列に着目し、ASXL1 が C 末端側に長大な IDR を有することを見出した。ASXL1 の IDR は、変異によりその大部分が欠損する。ASXL1 の C 末端側にある IDR は、他のエピジェネティック因子と比べても非常に長いものであり、ASXL1 が LLPS に参与する蛋白質であることが示唆された。人工合成した ASXL1 を用いた実験では、実際に ASXL1 が *in vitro* で液滴を形成することが確認された。一方で、細胞株を用いた免疫沈降実験により、ASXL1 とパラスペックル構成因

子 NONO と SFPQ が、実際に細胞内で結合することが明らかになった。また、野生型 ASXL1 がパラスペックルの形成に促進的に作用することが分かった。興味深いことに、変異型 ASXL1 は野生型 ASXL1 と比べて LLPS を起こす能力が弱く、パラスペックル形成を促進する機能も弱い、という性質が見出された。そこで、ASXL1-MT-KI マウス由来の造血幹細胞を調べてみたところ、細胞内でパラスペックルの形成障害が起きていることが明らかになった。パラスペックルを正常に形成できないことが、造血幹細胞の機能にどのような影響を及ぼすかを調べるため、CRISPR/Cas9 システムを用いて造血幹細胞の NONO をノックアウトした。NONO をノックアウトすることで、パラスペックルが形成されなくなることが知られている。NONO をノックアウトした造血幹細胞は、骨髄再構築能が低下した。一方で、既にパラスペックルの形成障害が起きている ASXL1-MT-KI マウスの造血細胞では NONO のノックアウトをしても骨髄再構築能の低下は認められなかった。

以上の知見は、パラスペックルの形成が造血幹細胞の機能に重要な役割を担っていることを示している。MOs に着目することで、今までわからなかった造血幹細胞の機能や白血病発症メカニズムの研究に、新たな展望が開かれることが期待される。

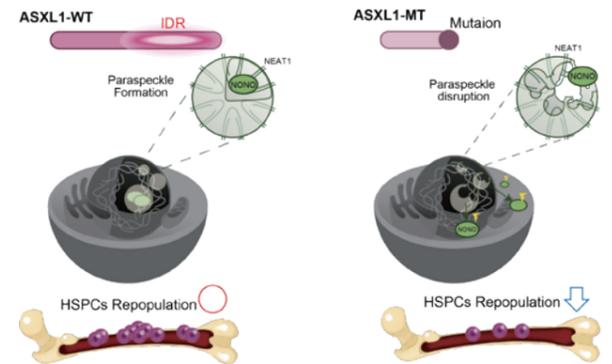


図 野生型 ASXL1 と変異型 ASXL1 によるパラスペックル形成能の違い。野生型 ASXL1 は造血幹細胞内においてパラスペックルの形成を促進する。一方で変異型 ASXL1 を有する造血幹細胞ではパラスペックルの形成障害が起る。パラスペックルが正常に形成されない造血幹細胞においては、骨髄再構築能が低下する。

ヒトiPS細胞株におけるエピゲノム多様性の基底となるゲノム特性を同定

横林 しほり (京都大学iPS細胞研究所・大学院医学研究科)

Yokobayashi S*, Yabuta Y, Nakagawa M, Okita K, Hu B, Murase Y, Nakamura T, Bourque G, Majewski J, Yamamoto T, Saitou M. Inherent genomic properties underlie the epigenomic heterogeneity of human induced pluripotent stem cells. *Cell Reports* 37, 109909 (2021). doi: 10.1016/j.celrep.2021.109909.

ヒト多能性幹細胞は三胚葉分化能を有するが、その分化能・配向性が細胞株により異なることが報告されている。我々はこれまで、ヒト iPS 細胞から始原生殖細胞様細胞 (primordial germ cell-like cells; PGCLCs) を試験管内誘導する系を構築し、この PGCLC 誘導系における細胞株間差異を検証してきた (Sasaki, Yokobayashi et al., 2015; Yokobayashi et al., 2017)。今回、ヒト iPS 細胞株の差異 (不均一性) を生じる分子基盤を理解するため、異なる PGCLC 誘導効率を示したヒト iPS 細胞 7 株について、未分化状態における細胞株間エピゲノム比較解析を行った。

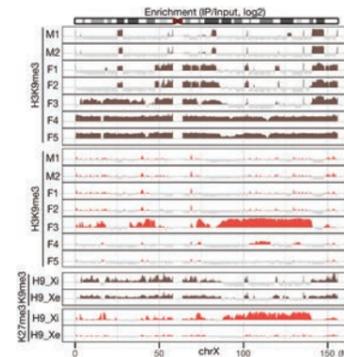


図 1 X 染色体の株間エピゲノム多様性。ヒト iPS 細胞株 (M1-M2: XY; F1-F5: XX) における抑制性ヒストン修飾分布。F3/F4/F5 株では不活性 X 染色体が安定に維持されていた。(下) ヒト ES 細胞 H9 株における知見 (Vallot et al., 2015 より再解析)。

まず顕著な株間差異として、X 染色体における抑制性ヒストン修飾の分布の違いが観察された (図 1)。これまで、女性ヒト多能性幹細胞の不活性 X 染色体は、二種類の抑制性ヒストン修飾経路の相互作用分布から、H3K27me3 ドメインと H3K9me3 ドメインに区分・維持されることが報告されていた。今回我々の解析から、H3K27me3 の集積が消失しつつも不活性 X 連鎖遺伝子の再活性化が起きない女性ヒト iPS 細胞株が観察され、その細胞株では H3K9me3 の集積が X 染色体全体に広がっていた。即ち、H3K9me3 経路が不活性 X 染色体の維持に優位的役割を果たす iPS 細胞株が存在することが明らかになった。一方、不活性 X 染色体の不安定化 (X 連鎖遺伝子の再活性化) が観察された細胞株では、H3K27me3 は消失し、H3K9me3 の相互作用領域は減少していた。

次に、常染色体領域におけるエピゲノム状態の株間比較を

行った。エピゲノム状態の株間差異は遺伝子低密度領域や転写抑制領域によく観察され、CpG 高頻出領域におけるポリコーン経路のヒストン修飾や、進化的に新しいトランスポゾン領域における転写活性ヒストン修飾に細胞株特有のエピゲノム状態が観察された (図 2)。さらに、H3K9me3 は顕著な分布差異を示し、多様性を示す広域ドメインが常染色体ゲノム上の約 10% の領域で観察された (図 3)。一方、これらのエピゲノム多様性によるヒト iPS 細胞の未分化状態維持・遺伝子発現等への影響はほとんど観察されなかった。すなわち、これらのゲノム領域におけるエピゲノム多様性は許容された潜在的形質であり、一方、細胞運命変化過程で顕在化する不均一性に寄与している可能性が考えられた。

最後に、同定されたエピゲノム多様性領域と PGCLC 誘導効率との関連解析を行い、X 染色体上の抑制性修飾が誘導効率と正の相関を示すこと、また生殖細胞誘導過程においてヒト iPS 細胞株の差異に寄与する候補遺伝子群 (~1300 遺伝子) を同定した。今後、これらのエピゲノム多様性が試験管内ヒト PGCLC のさらなる分化過程にどのような影響を与えるのか、検証していく予定である。

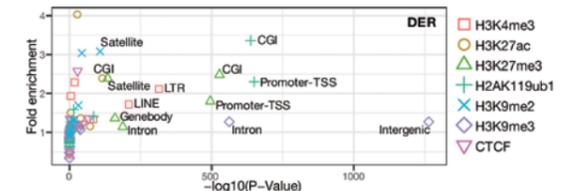


図 2 常染色体の株間エピゲノム多様性領域 (DER) に特徴的なゲノム特性。各エピゲノム修飾の DER に対する Homer 解析結果。

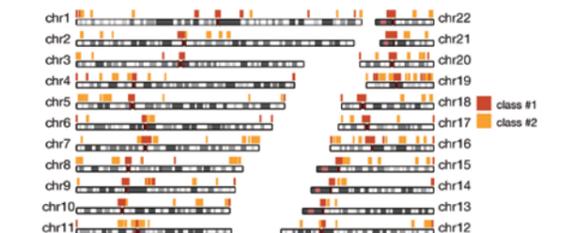


図 3 H3K9me3 株間不均一性を示した広域ドメイン (>100Kb) の常染色体上分布。

バリエーションPCGF1-PRC1による 転写抑制誘導に伴う標的遺伝子への PRC2集積の誘導

梶下 紘貴, 古関 明彦 (理化学研究所生命医科学研究センター)

Hiroki Sugishita, Takashi Kondo, Shinsuke Ito, Manabu Nakayama, Nayuta Yakushiji-Kaminatsui, Eiryu Kawakami, Yoko Koseki, Yasuhide Ohinata, Jafar Sharif, Mio Harachi, Neil P. Blackledge, Robert J. Klose and Haruhiko Koseki* Variant PCGF1-PRC1 links PRC2 recruitment with differentiation-associated transcriptional inactivation at target genes. *Nature Communications* 12, 5341 (2021)

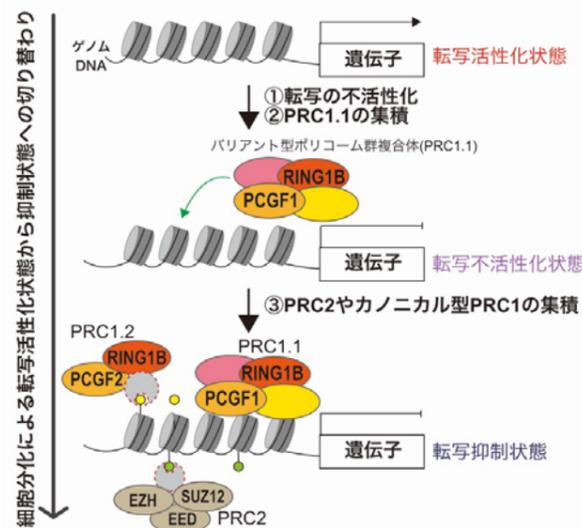
分化・発生において、ゲノム DNA のユークロマチン領域の遺伝子が適切に転写抑制されることが細胞の運命決定に重要である。ポリコーン群は、タンパク複合体として作用し、特に分化・発生関連遺伝子群の転写抑制に重要な役割を担う。分化・発生関連遺伝子群の多くは、そのプロモーターに CpG アイランドを随伴することが多く、ポリコーン群複合体は CpG アイランドに集積して、ヒストンの翻訳後修飾などを介して転写抑制に寄与すると考えられている。ポリコーン群複合体は、ヒストン H2A モノユビキチン化に寄与する PRC1 とヒストン H3K27 トリメチル化に寄与する PRC2 へと大きく分別される。PRC1 は、さらに 6 種類のバリエーション複合体 (PRC1.1~PRC1.6) として存在していることが明らかになっている。

これらの 6 種類のバリエーションにそれぞれ固有に保持される PCGF 因子を単独で欠損させても、ES 細胞など細胞分化を伴わない安定的な培養条件では、ポリコーン群複合体による転写抑制は大きな影響を受けないことが知られていた。一方、マウス個体においてそれぞれの PCGF 因子を欠損させると、胚性致死、四肢の奇形などが生じ、PRC1 が発生過程において重要な役割を果たすことは明らかであったが、それぞれの PRC1 バリエーションがどのようにして細胞分化や発生に関わる遺伝子の転写制御に寄与しているのか、そのメカニズムについて多くは知られていなかった。

そこで、我々はそれぞれの PRC1 の機能の解明に向けて、ES 細胞から胚様体への細胞分化に伴って起こる転写抑制誘導にそれぞれの PCGF 因子が寄与するか解析した。Pcgf1~Pcgf6 のそれぞれを欠損させたマウス ES 細胞を胚様体に分化させ、網羅的な遺伝子発現解析を行った。その結果、Pcgf1 欠損 ES 細胞では、細胞分化に伴い発現が誘導的に抑制される遺伝子群で転写抑制が十分に起こらないことが見出された。そこで、PCGF1 が分化に伴って誘導される標的遺伝子群の発現抑制にどのように寄与するのかを調べるために、胚様体への分化時に転写抑制されてくる遺伝子群におけるポリコーン群複合体の集積の変化を、クロマチン免疫沈降法で解析した。正常のマウス ES 細胞では、胚様体への分化に伴い新規に転写抑制される遺伝子群では、ポ

リコーン群複合体関連因子の集積が誘導されたのに対し、Pcgf1 欠損細胞では PRC1.1 だけでなく、PRC2 やカノニカル PRC1 の集積も大きく障害されていた。また、分化に伴うこれらの標的遺伝子群への PCGF1 の集積は、それに先立つ転写抑制によって引き起こされることを示した。

本研究により、ポリコーン群複合体 PRC1 のサブタイプ 6 種類うちの一つである PRC1.1 (PCGF1 複合体) は転写の不活性化に伴い、クロマチン状態が抑制状態に移る際に他のポリコーン群複合体 (PRC2, PRC1) の集積を促進する役割があることが明らかになった。遺伝子の発現調節メカニズムを解明することは、細胞の正常な分化メカニズムの理解など、発生に関わるさまざまな研究において重要である。今後、さらにポリコーン群複合体による遺伝子発現制御の詳細な仕組みを明らかにし、遺伝子発現のオン・オフの切り換えの核心に迫ることで、発生研究や再生医療やがんや疾患などの理解に繋げたい。



Report 活動報告

第93回日本遺伝学会大会(オンライン)でワークショップを共催

2021年9月9日

オンラインで開催された第93回日本遺伝学会大会でワークショップを共催しました。世話人は熊大・石黒で、本領域からは西山敦哉、佐々木真理子、高橋達郎、鐘巻将人、秋山智彦、石黒啓一郎、が発表しました。

第44回日本分子生物学会年会「非ゲノム情報複製」共催シンポジウム(パシフィコ横浜)を共催

2021年12月1~3日

第44回日本分子生物学会年会において対面・オンラインハイブリッド形式でシンポジウムを共催しました(オーガナイザー 熊大・石黒)。本領域からは、石黒啓一郎が発表しました。

第39回染色体ワークショップ、第20回核ダイナミクス研究会(オンライン)を共催

2021年12月21~22日

オンラインで開催された第39回染色体ワークショップ、第20回核ダイナミクス研究会を共催しました。

非ゲノム情報複製Webinarシリーズ開催

2021年より定期的に計画班の班員がホストとなり国内外の研究者を招いてWebinarを実施しました。

2021年7月20日

第6回新学術領域「非ゲノム情報複製」国際Webinar開催(ホスト 理研・谷内)

演者: Ellen Rothenberg 博士 (California Institute of Technology)

「Guidance for transcription factor actions by epigenomic states and factor-factor interactions in early T cells」

Kazuki Okuyama 博士 (RIKEN, IMS)

「Molecular function of C-terminus zinc finger domain of Bcl11b protein」

2021年8月30日

第7回新学術領域「非ゲノム情報複製」国際Webinar開催(ホスト 熊大・丹羽)

演者: Eran Meshore 博士 (The Hebrew University of Jerusalem)

「Epigenetics: from stem cells to ancient DN」

2021年9月28日

第8回新学術領域「非ゲノム情報複製」Webinar開催(ホスト 九大・鷗木)

演者: 山口 幸佑博士 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)

「AIDシステムを用いた、UHRF1/DNMT1 除去後の経時的病態解析」

2021年10月14日

第9回新学術領域「非ゲノム情報複製」Webinar開催(ホスト 東大・藤)

演者: 佐瀬英俊博士 (沖縄科学技術大学院大学)

「植物ゲノムにおける遺伝子内トランスポゾン配列のクロマチン制御機構」

2021年11月19日

第10回新学術領域「非ゲノム情報複製」Webinar開催(ホスト 熊大・石黒)

演者: Xin Chen 博士 (Johns Hopkins University, Howard Hughes Medical Institute, USA)

「Breaking symmetry: asymmetric histone inheritance」

2021年11月24日

第11回新学術領域「非ゲノム情報複製」Webinar開催(ホスト 阪大・永野)

演者: 谷内江 望博士 (University of British Columbia)

「DNA event recording biology」

2021年12月22日

第12回新学術領域「非ゲノム情報複製」Webinar開催(ホスト 理研・古関)

演者: 望月 研太郎博士 (University of British Columbia)

「初期胚におけるポリコーン PRC1.6 複合体および SETDB1 による生殖系遺伝子群の抑制は DNA メチル化を介したサイレンシングに先行する」

構造生物学は 生物構造学に なってはいけない

有田 恭平

(横浜市立大学生命医科学研究科)



私が大学院生だった2000年代初頭はタンパク3000プロジェクトのおかげで、X線結晶構造解析/NMRを中心とした日本の構造生物学は盛り上がりを見せていました。タンパク質の構造を決めることが素晴らしく評価された時代です。当時所属の研究室ではそれぞれの学生が、異なる生物学的バックグラウンドをもつタンパク質の構造解析に取り組んでいました。私の研究テーマはアルギニン残基をシトルリン残基に変換するPeptidylarginine deiminase4 (PAD4)というヒストン修飾酵素の構造解析でした。今思うとPAD4に出会えたのは非常に幸運で、この研究を通して構造決定することではなく、エピジェネティクスという‘生命現象’に興味を持ちました。これを期にただ構造を解くだけでなく、自分の興味ある生命現象にフォーカスして構造生物学を展開することを考えました。その後ポスドク時代に京都大学 白川昌宏先生の元で維持メチル化の重要因子であるUHRF1の研究を始めました。この研究は白川先生の提案で始まり、2つ目の素晴らしい出会いとなりました。白川先生はそのお人柄と人望から、年代・分野を問わず多くの研究者に慕われていました。白川先生を通して当時大阪大学蛋白質研の田嶋先生と知り合い、日本エピジェネティクス研究会に所属し、自分の研究のバックグラウンドを確立できるようになりま

した。UHRF1は5つのドメインを持っており、TTDドメインがH3K9me3、PHDドメインがH3のN末端テイル、SRAドメインがヘミメチル化DNAをそれぞれ認識し、その認識が組み合わさってUBLドメインとRINGドメインによるヒストンH3やPAF15のユビキチン化が起こります。非常に複雑です。私はこのタンパク質を基盤としたDNA維持メチル化の構造生物学に携わって約13年になります。これまでは維持メチル化因子の各ドメインの構造をX線結晶構造解析で見してきました。しかし、この方法ではドメイン単独の動きは理解できませんが、ドメイン間の共同性を知ることはできません。2017年にノーベル化学賞を受賞したクライオ電子顕微鏡による単粒子解析は構造生物学研究を大きく変換させました。

これまで困難であった複雑なタンパク質複合体や運動性の高いタンパク質の高分解能構造情報の取得が可能となりました。我々は本新学術領域に参加後に、クライオ電顕を研究に取り入れました。この2年間でクライオ電顕の観察と解析のノウハウを蓄積し、ようやく維持メチル化因子の興味深い構造を明らかにできつつあります。維持メチル化因子の構造生物学を通して、多くの研究者と知り合い、そして本領域に構造生物学者として携われたのも一重に『構造生物学は生物構造学になっ
てはいけない』を意識してきたからだと思います。この言葉は、NMR研究の第1人者である嶋田一夫先生が話された深い格言です。生物を題材にして単にその構造を見るのではなく、構造を見て生命現象を解明する。これを忘れずに今後も非ゲノム情報の構造生物学に携わり、発展に貢献していきたいです。そして、これから構造生物学に携わる若者たちが、構造を見ることをゴールにするのではなく、そこから生命現象を解明することに重きを置いて研究を楽しんでもらうことを願います。



Awards / Human Resources 受賞・人事

受賞

2021.07

がん研究会がん研究所 立和名博昭先生が2021年度日本生化学会奨励賞を受賞されました。

受賞

2021.09

がん研究会がん研究所 立和名博昭先生が2021年(第40回)日本癌学会奨励賞を受賞されました。業績「がん細胞におけるヒストンダイナミクスの解析」。

受賞

2021.11

東京大学医科学研究所 薮下知宏さん(北村班大学院生)が第16回生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム/Key Forum 2021でShort talk award 最優秀賞を受賞されました。

受賞

2021.12

熊本大学発生医学研究所の石黒啓一郎先生が第38回井上學術賞を受賞されました。業績「体細胞分裂から減数分裂への細胞周期切替え機構の解明」。

Schedule 今後の活動予定

発生生物学会 共催シンポジウム

日時:2022年6月1日(世話人 熊大・石黒)

場所:金沢

細胞生物学会 共催シンポジウム

日時:2022年6月28日(世話人 熊大・石黒)

場所:東京・タワーホール船堀

新学術領域研究

「多様かつ堅牢な細胞形質を支える非ゲノム情報複製機構」

RNG Newsletter

第5号 2022年2月発行

編集人 石黒 啓一郎

発行人 中西 真

発行所 非ゲノム情報複製ニュースレター編集室

東京大学医科学研究所

癌・細胞増殖部門 癌防御シグナル分野

〒108-8639 東京都港区白金台461

TEL 03 5449 5341

E-mail mkt naka@ims.u.tokyo.ac.jp

印刷所 株式会社トライス

<https://non-genome.com>