

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：32689

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2013～2017

課題番号：25116001

研究課題名（和文）動的クロマチン構造と機能

研究課題名（英文）Chromatin structure, dynamics, and function

研究代表者

胡桃坂 仁志（Kurumizaka, Hitoshi）

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：80300870

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 26,800,000円

研究成果の概要（和文）：真核生物の生命活動は、クロマチンとして細胞核に収納されているゲノムDNAに記された遺伝情報によって制御されている。そのため本領域では、“動的クロマチン構造と機能”を解明することによって、生物がDNAを遺伝情報として利用する仕組みについて新しい概念を創出することを目指した。総括班として行う本研究課題は、研究領域全体が円滑に推進され、領域全体として最大の成果が得られるように、研究代表者である胡桃坂が、9名の連携研究者と協力して、様々な支援活動を行った。そして、生命活動の源である、遺伝情報の発現と収納を支える“動的クロマチン”の分子・構造基盤を理解することを目指して研究活動の支援を行った。

研究成果の概要（英文）：In eukaryotes, genomic DNA is packaged into a nucleus, and forms chromatin, which functions to regulate genomic DNA metabolism. In this research group, we focused to reveal the mechanism, by which the chromatin architecture in the nucleus regulates genomic DNA functions, such as transcription and chromosomal domain formation. The aim of this study is to support the activities of the scientists involved in this research group. To do so, Dr. Kurumizaka and nine adjunctive members organized several international and domestic meetings, and promoted research supports especially for young scientists. Through these activities, we tackled to understand many important aspects of chromatin, and to reveal the mechanism for genomic DNA function in eukaryotes.

研究分野：クロマチン、構造生物学

キーワード：エピジェネティクス ゲノム機能 染色体構築・機能・分配 ゲノム多様性 生体高分子構造・機能
ゲノム進化・再編 遺伝情報複製・再編 ゲノム維持修復

1. 研究開始当初の背景

生命の遺伝情報は DNA に塩基配列として記録されている。この DNA という分子は、他に類を見ない物理化学的な性質を持つ物質である。化学的にはシンプルでありながら、物理的には細長く、一個のヒト細胞の中に含まれる DNA の長さは2メートルに及ぶ。このような長大なゲノム DNA は、タンパク質との複合体であるクロマチンとして、細胞核という限られた空間に収納されている。生物が、このような物質をどのように収納し、遺伝情報として効率よく適時的に発現するのか、という疑問は、現代の生命科学の大きな謎のひとつとなっている。この問題は、遺伝情報の維持、継承、発現のメカニズムに密接に関連しているため、日本を含めた先進諸国での関心は高く、欧米でも「クロマチン構造・染色体・細胞核」に関する会議が多数開催されるなど、生命科学の中心命題のひとつとなっている。

クロマチンにおいて DNA が機能するためには、クロマチン構造が動的に変換しうる性質を持つ必要がある。したがって、状況に応じた構造変換が可能な“動的クロマチン構造”こそが、真核生物での DNA 機能発現の根幹をなすものであると考えられる。クロマチンの基本構造はヌクレオソームである。ヌクレオソームのタンパク質成分であるヒストンには、多くのバリエーションや翻訳後修飾が見いだされており、それらによる多様なヌクレオソーム構造、その並び方の多様性、細胞核構造体との相互作用などが、この“動的クロマチン構造”の基盤であると考えられている。

一方で、クロマチンは細胞核内ではさまざまな階層の高次構造を形成しており、その階層性の時間軸を持った変動が、転写・複製・修復のような素反応に働き、やがては発生・分化・老化といった様々な生命現象の制御にまで及ぶと考えられる。胡桃坂は、独自のヌクレオソーム再構成系を構築し、これまでに多種のヒストンバリエーションや変異ヌクレオソームの立体構造決定を成し遂げている。これらの研究は、動的なヌクレオソーム構造の先駆的な研究として、国際的にも高く評価されている。胡桃坂は、自身の研究の過程において、ヌクレオソームの多様な高次構造と動的性質が、高次の階層での“動的クロマチン構造”の基盤であるとの着想を得た。そして、遺伝子機能発現のメカニズムを理解するためには、動的クロマチン構造と機能の包括的な研究が必須であると確信した。

胡桃坂は、大量かつ高純度のヌクレオソーム調製技術を確立し、精製したヌクレオソームを連結することによって、細胞核内の状態を模倣したクロマチンを再構成することに成功した。本手法の確立によって、多様なヒストンバリエーションやヒストン修飾

を含む動的クロマチンの研究を、構造生物学、計算科学、生化学、生細胞イメージング、細胞生物学などの多様な解析を通して包括的に行うことが可能になった。胡桃坂によるクロマチン再構成系の確立に加えて、近年、シンクロトロンへの進歩、X線自由電子レーザー(SACLA)の始動、クライオ電子顕微鏡法の顕著な発展、スーパーコンピュータの開発、次世代シーケンサーや高感度質量分析によるゲノミクス・プロテオミクスの発展、さらに生細胞や1分子イメージングなどの新手法開発など、周辺のテクノロジーの発達により、動的クロマチン構造の構築機構や細胞・高次生命機能における役割解明に取り組むことが可能な技術的基盤が揃ってきた。

2. 研究の目的

本研究領域では、生命活動の基盤となる“動的クロマチン構造と機能”を解明することによって、生物がDNAを遺伝情報として利用する仕組みについて新しい概念を創出することを目指す。総括班として行う本研究課題は、研究領域全体が円滑に推進され、領域全体として最大の成果が得られるように、研究代表者・胡桃坂が、9名の連携研究者と協力して、様々な支援活動を行うものである。生命活動の根底にある、遺伝情報の発現と収納を支える“動的クロマチン”の分子・構造基盤を理解することを目指すものである。

3. 研究の方法

総括班として行う本研究課題は、研究領域全体が円滑に推進され、領域全体として最大の成果が得られるように、指導や、様々な支援活動を行うものである。それらの活動を通して、多様な専門性(構造生物学、計算科学、細胞イメージング、1分子イメージング、プロテオミクス、ゲノミクス、生化学、細胞生物学など)をもつ研究者が、それぞれの専門性を活かしながら独自性の高い研究を行い、かつ他の研究者へ知識や技術を伝承することにより、真に有効で機能的な共同研究を展開することができる環境を作る。また、得られた成果に関しては、公開シンポジウムやデータベース構築などを通じて領域内外へ情報を発信する。

4. 研究成果

本研究課題は、遺伝情報の収納・発現・継承の本体である“動的クロマチン構造”を分子レベルで解明し、その細胞及び個体のレベルでの機能を包括的に理解する研究を支援することを目指すものである。したがって、新学術領域総括班の活動として、

本領域に集う多様な専門性（構造生物学、計算科学、生細胞・1分子イメージング、プロテオミクス、ゲノミクス、生化学、細胞生物学など）を持つ研究者が、それぞれの専門性を活かしながら、かつ他の研究者へ知識や技術を伝承し、新たな概念を創出することができるように、指導・支援を行った。新学術領域の班会議や、国際学会を開催し、若手研究者を受講対象としたイメージング技術講習会や、多様な研究手法（イメージング、プロテオミクス、ゲノミクス、結晶構造解析、シミュレーション等）を学ぶことができるワークショップや講習会などを開催した。そして、総合的な視野と技術を身につけた研究者の育成を目指した。また、領域全体が円滑に研究を推進できるよう、研究環境の整備を行うとともに、得られた成果をデータベース構築や論文・著書・講演会などを通じて領域内外へ発信した。

(1) 班会議の開催。

初年度から年に1回のペースで、本領域研究者が一堂に会して研究発表を行い、議論を行う機会を設けるため、班会議を開催した。2013年8月1日、大阪大学コンベンションセンターにて、第1回班会議を開催した。2014年7月3日～5日、サホロにて、第2回班会議を開催した。班員および関連分野の研究者74名が参加した。2015年5月7日～9日、ルスツにて77名が参加して、第3回班会議を開催した。2016年5月7日～9日、ルスツにて84名が参加して、第4回班会議を開催した。2017年7月13日～15日、ルスツにて83名が参加して、第5回班会議を開催した。

(2) 公開シンポジウムの開催。

2013年8月25日、千里ライフサイエンスセンターにて、一般公開シンポジウム「DNAをあやつる生物のしくみ」を開催した。計画班員の中から9名が発表を行い、およそ120名の市民が参加した。2015年1月12日、千里ライフサイエンスセンターにて、一般公開シンポジウム「生き物と細胞の設計図～DNA・クロマチン・核～」を開催した。計画班員の中から9名が発表を行い、およそ80名の市民が参加した。2016年8月21日、早稲田大学にて、一般公開シンポジウム「遺伝子のすがた カラダの中でおこる不思議」を開催した。総括班にて招聘した講演者が、高校生や大学生、大学院生、教育関係者、企業関係者などの一般参加者約126名に対して最新のクロマチン

研究成果を発表し、交流を行った。領域研究の総合的な研究成果報告のために、一般公開シンポジウム「遺伝子研究の最前線（2018年1月8日、早稲田大学）」を開催した。高校生、大学生、教育・企業関係者などの一般参加者を含め、102名の参加者を集めた。

(3) 国際シンポジウムの開催。

2015年8月23日～26日、淡路夢舞台国際会議場にて、国際会議「International Symposium on Chromatin Structure, Dynamics, and Function」を開催した。総括班にて招聘した海外からの研究者も含めて、国内外から約150名が参加し、最新のクロマチン研究成果の発表および情報交換を行った。また、国際シンポジウム「Chromatin and Epigenetics -Dr. Robert T. Simpson memorial meeting-」（2015年8月29日、東京）の開催も主催した。

(4) 若手研究者の会。

2013年12月7日、早稲田大学先端生命科学センターにて、第一回若手研究者ワークショップ「海外で活躍する若手研究者が語る最先端クロマチン研究」を開催した。海外ポスドクの6名の若手研究者と海外PIの1名を迎え、最先端クロマチン研究についての情報交換と議論を行った。2015年7月29日、若手の会シンポジウム「クロマチン研究最前線 - 海外での研究生活で学んだことを活かして -」（東京）の開催を支援し、若手育成を推進した。2017年6月7～9日、「クロマチン動構造」、「生殖エピゲノム」、「幹細胞老化と疾患」の3つの新学術領域研究の若手の会による「3領域合同若手勉強会2017」を開催し、若手育成を推進した。

(5) ホームページ（HP）の開設、公開。

本領域のホームページを開設した。ホームページによって、最新の領域の研究業績の紹介、講習会や領域関連のミーティング情報などの共有化を行なった。また、領域研究によって得られた情報のデータベース化も行なった。

(6) サーキュラーの発行。

2013年8月19日（News Letter No.1）から、2018年2月9日（News Letter No.20）まで、計20回のサーキュラーの発行を行った。サーキュラーの発行によって、最新の領域研究の紹介、最新知見や技術の紹介、領域

内イベント情報などの共有化を行なった。

(7) その他の学会、ミーティングの支援。

領域関連のミーティングや学会でのシンポジウム・ワークショップなどの支援を多数行なった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 59 件)

- 樋口智香、3 領域合同若手勉強会、マウス初期胚発生の進行に重要な受精後に分解される母性タンパク質の探索、白浜、2018 年 6 月
- 守田昂太郎、3 領域合同若手勉強会、マウス初期胚発生における H3R2me2s の役割、白浜、2018 年 6 月
- 日下部将之、3 領域合同若手勉強会、ヒストンバリエント H2A.Z の分子進化的解析、白浜、2018 年 6 月
- 五月女美香、3 領域合同若手勉強会、RAD52-ssDNA 複合体の結晶構造から見える相同組換えの分子機構、白浜、2018 年 6 月
- 衛藤光、3 領域合同若手勉強会、ポリコーン構成因子による神経系前駆細胞の制御、白浜、2018 年 6 月
- 中島達郎、3 領域合同若手勉強会、部分的機能欠損 Xist による X 染色体不活性化の異常、白浜、2018 年 6 月
- 地引和也、3 領域合同若手勉強会、がん化に際する核輸送受容体 importina2 の役割、白浜、2018 年 6 月
- 小田春佳、3 領域合同若手勉強会、胞胚における核 F-アクチンの役割、白浜、2018 年 6 月
- 鯨井智也、3 領域合同若手勉強会、新規ヌクレオソーム結合因子の同定と機能解析、白浜、2018 年 6 月
- 藤田理紗、3 領域合同若手勉強会、非コード RNA がヌクレオソームの安定性に及ぼす影響の生化学解析、白浜、2018 年 6 月
- 土屋恵、3 領域合同若手勉強会、細胞への新規遺伝子導入法の確立とその分子機構の解明、白浜、2018 年 6 月
- 衣笠泰葉、3 領域合同若手勉強会、分裂酵母核膜タンパク質 Lem2 と Bqt4 の協調的機能の解析、白浜、2018 年 6 月
- 立和名博昭、3 領域合同若手勉強会、透過性細胞を用いたヒストン動態の解析、白浜、2018 年 6 月
- 穂井田謙介、3 領域合同若手勉強会、単一 ES 細胞の増殖過程におけるメチル化 DNA 動態の定量的観察、白浜、2018 年 6 月
- 波多野裕、3 領域合同若手勉強会、ペリセントロメアにおける人為的な DNA メチル化導入が発生に与える影響、白浜、2018 年 6 月
- 佐藤優子、3 領域合同若手勉強会、胚性ゲノム活性化におけるヒストン修飾の意義、白浜、2018 年 6 月
- 小山昌子、3 領域合同若手勉強会、パイオニア転写因子の結合が標的ヌクレオソームに与える影響の解析、白浜、2018 年 6 月
- 有村泰宏、3 領域合同若手勉強会、転写因子 p53 のエンハンサーへの結合にヌクレオソームが与える影響の生化学的解析、白浜、2018 年 6 月
- 平野泰弘、3 領域合同若手勉強会、分裂酵母核膜タンパク質 Lem2 の細胞内局在は Bqt4 によって制御される、白浜、2018 年 6 月
- 藤村雪乃、3 領域合同若手勉強会、マウス卵巣培養過程で生じる細胞死と活性酸素種(ROS)を指標とした評価基準の作成、白浜、2018 年 6 月
- 鈴木由華、3 領域合同若手勉強会、ライブセルイメージングを用いたマウス着床前初期胚発生における ATP 動態の可視化と定量化、白浜、2018 年 6 月
- 胡桃坂仁志、クロマチンコーディングの構造基盤、染色体研究の最前線 2018、すずかけ台、2018 年 3 月
- Kurumizaka H., Nucleosome Remodeling and Structure, INDO-JAPAN Conference (2018): Epigenetics, Human Microbiomes and Disease, コルカタ(インド), 2018 年 2 月
- 堀越保則、第五回ヒストンバリエント研究会、ヒストンバリエントによるゲノム損傷依存的 RAD51 核内フォーカス形成の制御、東京、2018 年 2 月
- 原田昌彦、第五回ヒストンバリエント研究会、クロマチン構造形成における H2A.Z の機能とその進化的保存性、東京、2018 年 2 月
- 有村泰宏、第五回ヒストンバリエント研究会、失敗から学ぶヌクレオソーム構造・機能解析、東京、2018 年 2 月
- 胡桃坂仁志、クロマチンの高次構造とダイナミクスの相関構造解析、第 31 回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム、つくば、2018 年 1 月
- 胡桃坂仁志、再構成クロマチンによるエピジェネティクス機構の解析、2017 年度生命科学系学会合同年次大会、神戸、2017 年 12 月

29. 有村泰宏、第 35 回染色体ワークショップ・第 16 回核ダイナミクス研究会、転写因子 p53 のヒストンとの相互作用、愛知、2017 年 12 月
30. 佐藤祥子、第 35 回染色体ワークショップ・第 16 回核ダイナミクス研究会、試験管内再構成クロマチンを基質としたトランスポゾン転移酵素 TN5、愛知、2017 年 12 月
31. 鯨井智也、第 35 回染色体ワークショップ・第 16 回核ダイナミクス研究会、クロマチン結合タンパク質 DEK の機能解析、愛知、2017 年 12 月
32. 藤田理紗、第 35 回染色体ワークショップ・第 16 回核ダイナミクス研究会、非コード RNA はヌクレオソーム中の H2A-H2B の解離を促進する、愛知、2017 年 12 月
33. 田中大貴、第 35 回染色体ワークショップ・第 16 回核ダイナミクス研究会、パイオニア転写因子 FoxA1 によるヌクレオソーム認識機構の解析、愛知、2017 年 12 月
34. Kurumizaka H., Structural Biology of Epigenetic Chromatin Regulation, 15th Chinese Biophysics Congress, 上海(中国), 2017 年 11 月
35. 胡桃坂仁志、クロマチン構造とゲノム機能制御機構、平成 29 年度遺伝研研究会、三島、2017 年 10 月
36. Kurumizaka H., Structural studies of reconstituted chromatin units, HMGU-Japan Epigenetics and Chromatin Symposium, ミュンヘン(ドイツ), 2017 年 9 月
37. 胡桃坂仁志、ヌクレオソームのリモデリング機構、第 76 回日本癌学会学術総会、横浜、2017 年 9 月
38. Kurumizaka H., Structural versatility and dynamics of chromatin units, EMBO CONFERENCE "The Nucleosome: From Atoms to Genomes", ハイデルベルグ(ドイツ), 2017 年 8 月
39. 胡桃坂仁志、ゲノム DNA 機能制御のクロマチン構造基盤、大阪大学蛋白質研究所セミナー、大阪、2017 年 8 月
40. 胡桃坂仁志、エピジェネティクスの制御基盤としてのクロマチン構造多様性、DSSB シンポジウム、横浜、2017 年 6 月
41. 胡桃坂仁志、Structural studies for dynamic chromatin architecture, "Dynamic Structural Biology"(DSB)第一回研究報告会、兵庫、2017 年 6 月
42. 胡桃坂仁志、ヌクレオソームの構造と動的多様性によるゲノム DNA 機構制御、第 17 回日本蛋白質科学会年会、仙台、2017 年 6 月
43. 胡桃坂仁志、細胞核でのクロマチン機能制御の構造基盤、日本大学文理学部生命科学科セミナー、東京、2017 年 6 月
44. Kurumizaka H., Chromatin contribution in DNA repair, The 6th US-Japan DNA Repair Meeting, パークレー(USA), 2017 年 5 月
45. Kurumizaka H., Structural basis of epigenetic chromatin regulation, The 5th International Symposium of the Mathematics on Chromatin Dynamics, 広島、2017 年 3 月
46. Kurumizaka H., Structural studies for functional chromatin, Japan-Swiss Symposium Chromatin Structure and Dynamics, スイス、2017 年 1 月
47. 胡桃坂仁志、染色体の構造基盤、染色体研究の最前線、大阪、2017 年 1 月
48. Kurumizaka H., Structural studies for epigenetic regulation of genomic DNA, 10th International 3R (Replication, Recombination and Repair) Symposium, 松江、2016 年 11 月
49. Kurumizaka H., Three dimensional structures and dynamics of chromatin, 第 54 回生物物理学会、つくば、2016 年 11 月
50. 胡桃坂仁志、エピジェネティクスのクロマチン構造基盤、第 39 回日本分子生物学会、横浜、2016 年 11 月
51. 胡桃坂仁志、クロマチン構造によるゲノム DNA 制御、平成 28 年度遺伝研研究会、三島、2016 年 10 月
52. 胡桃坂仁志、がん細胞で見られるヒストン変異のクロマチン構造・動態変動への影響、第 89 回日本生化学会大会、仙台、2016 年 9 月
53. Kurumizaka H., Structural basis of chromatin dynamics, Telluride workshop on chromatin structure and dynamics, テルライド(アメリカ), 2016 年 8 月
54. Kurumizaka H., Structural Versatility of Nucleosomes and Chromatin Dynamics, Colorado Chromatin Meeting, コロラド(アメリカ), 2016 年 8 月
55. Kurumizaka H., ALTERED STRUCTURES AND PHYSICAL CHARACTERISTICS OF NUCLEOSOMES CONTAINING CANCER-ASSOCIATED HISTONE MUTATIONS, DNA metabolism, genome stability and diseases, コールドスプリングハーバーアジア、上海(中国), 2016 年 6 月
56. Kurumizaka H., HISTONE CONTRIBUTIONS TO CHROMATIN DYNAMICS, Chromatin, Epigenetics and Transcription, コールドスプリングハーバーアジア、上海(中国), 2016 年 5 月
57. Kurumizaka H., Structural versatility and dynamics of chromatin, 第 53 回日本生物物理学会年会、金沢、2015 年 9 月

58. Kurumizaka H., Histone Contributions in Chromatin Dynamics, International Symposium on Chromatin Structure, Dynamics and Function, 淡路島, 2015 年 8 月

59. Kurumizaka H., Chromatin structure and dynamics regulated by histones Chromatin and Epigenetics, Chromatin and Epigenetics -Dr. Robert T. Simpson memorial meeting, 東京, 2015 年 8 月

〔国際学会主催〕(計3件)

1. International Symposium on Chromatin Structure, Dynamics and Function, 淡路島, 2015 年 8 月
2. Chromatin and Epigenetics -Dr. Robert T. Simpson memorial meeting, 東京, 2015 年 8 月
3. International Symposium on Nuclear Structure and Epigenetics, 熊本, 2015 年 8 月

〔その他〕

ホームページ等

動的クロマチン構造と機能:

<http://nucleosome.kyushu-u.ac.jp/index.html>

胡桃坂研究室:

<http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/kurumizaka/lab/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

胡桃坂 仁志 (KURUMIZAKA Hitoshi)
早稲田大学・理工学術院・教授
研究者番号: 80300870

(2) 連携研究者

木村 宏 (KIMURA Hiroshi)
東京工業大学・科学技術創成研究院
細胞制御工学研究センター・教授
研究者番号: 30241392

(3) 連携研究者

小布施 力史 (OBUSE Chikashi)
大阪大学・理学研究科・教授
研究者番号: 00273855

(4) 連携研究者

原口 徳子 (HARAGUCHI Tokuko)
情報通信研究機構・未来 ICT 研究所・主任研究員

研究者番号: 20359079

(5) 連携研究者

米田 悦啓 (YONEDA Yoshihiro)
医薬基盤健康栄養研究所・研究所長
研究者番号: 80191667

(6) 連携研究者

徳永 万喜洋 (TOKUNAGA Makio)
東京工業大学・生命理工学院・教授
研究者番号: 00192659

(7) 連携研究者

河野 秀俊 (KONO Hidetoshi)
量子科学技術研究開発機構・グループリーダー
研究者番号: 40291918

(8) 連携研究者

斉藤典子 (SAITOH Noriko)
がん研究会・がん生物部・部長
研究者番号: 40398235

(9) 連携研究者

大川 恭行 (OHKAWA Yasuyuki)
東京工業大学・科学技術創成研究院
細胞制御工学研究センター・教授
研究者番号: 80448430

(10) 連携研究者

原田 昌彦 (HARATA Masahiko)
東北大学・農学研究科・教授
研究者番号: 70218642