

令和 4 年 4 月 28 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H01860

研究課題名（和文）ゲノム物理学 ゲノムの立体構造形成と運動の原理

研究課題名（英文）Genome physics: Principles of organization and dynamics of genome chromatin

研究代表者

笹井 理生（Sasai, Masaki）

名古屋大学・工学研究科・教授

研究者番号：30178628

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,900,000円

研究成果の概要（和文）：クロマチンの物理的性質に基づきヒトゲノムの立体構造と運動を定量的に導く、世界初の分子動力学計算を行った。クロマチン局所物性を推定する新しい方法を開発して、クロマチン局所領域間に不均一な斥力が働くことを示し、クロマチン局所領域の相分離によりゲノム立体構造が生成されるという仮説を提唱して、その検証を行った。さらに、転写の阻害など細胞に加えられた様々な摂動に対するゲノム構造と運動の応答を計算し、1細胞計測のグループと連携して、運動モードと転写活性の関係を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ゲノム立体構造は、DNA情報の読み取りや複製に大きな影響を与えるため、計算シミュレーションによる解明が待たれていた。本研究では、クロマチンの物理的性質が染色体の中で不均一であることに注目し、クロマチンの不均一な運動によって生じる相分離がゲノム立体構造を形成する駆動力であることを示した。本研究で開発した計算法は、多くの実験データを統一的に説明すると同時に、ゲノム立体構造のダイナミックな揺らぎを予測するものである。この計算法は、ゲノム立体構造解析の新しい方法として、細胞制御機構への理解に向けて重要な貢献をすると期待される。

研究成果の概要（英文）：Based on the new analysis of the physical properties of chromatin, we developed the first computational method to quantitatively simulate the three-dimensional (3D) structure and movement of the whole genome of human cells. The analysis showed that the heterogeneous repulsive interactions among chromatin regions bring about the phase separation of chromatin, forming the whole-genome 3D structure. We calculated the responses of cells to various perturbations, including inhibition of the transcription activity. With the cooperation of the experimental group investigating the single-cell chromatin dynamics, we showed the intrinsic relationship between chromatin dynamics and transcription activity.

研究分野：理論生物物理学

キーワード：ゲノム立体構造 シミュレーション クロマチン 相分離

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

私たちの体の設計図であるゲノム DNA は、10 万分の 1 メートルほどの小さな細胞核の中に収納されているが、DNA 情報が読み取られ、あるいは複製される様子は、ゲノム立体構造とその運動によって大きな影響を受けることが、近年、明らかになってきた。そのため、ゲノム立体構造が細胞核内でどのように形成されているかは、細胞を理解するための焦眉の問題として強い関心を集めてきた。

ゲノム立体構造の謎を解くため、Hi-C 法を始めとした様々な生化学測定法や超解像顕微鏡法が開発され、大量の測定データが蓄積されて来たが、これらのデータから統一的な描像を得て新しい技術につなげるためには、ゲノム立体構造を計算機で再現する、計算シミュレーションの方法が欠かせないと考えられてきた。しかし、ゲノム立体構造の形成原理が未解明のため、有効な計算モデルが開発されず、大量の測定データに合うように計算機で立体構造の座標を調節するという、データ依存の方法による構造モデル作成がこれまでの計算法の主流であった。

2. 研究の目的

本研究は 次の 2 つの問いに挑戦した。

(1) ゲノム立体構造の構築原理とは何か。

クロマチンは数 100 kb サイズのドメインをつくり、ドメインは核内で相分離して A/B コンパートメントを生じ、染色体どうし混ざり合わずにテリトリーをつくる。こうした特徴は同じ種でも細胞の種類ごとに異なり、分化や細胞の機能と関わる重要な性質である。これまで多くの研究では、これらの構造形成の背景に特異的因子による制御機構の存在を求めようとしてきたが、本研究ではクロマチン鎖相互作用の結果生じる非平衡構造として、ソフトマター物理学の観点からゲノム立体構造を計算する新しい方法を開発する。

(2) ゲノム立体構造の動的揺らぎを決める原理とは何か。

Hi-C 法など、網羅的で高解像度の現代的測定は次世代シーケンサー(NGS)技術に依拠しているが、NGS 法による測定は細胞を固定して行われるため、動的揺らぎについては情報が無い。一方、生きたまま細胞を観測する超解像顕微鏡手法は、未だ配列位置同定の解像度や網羅性に欠けている。このため、ゲノム構造の動的揺らぎについては、多くの問題が謎のまま残されてきたが、そうした揺らぎは細胞の機能を左右する重要な特性であると思われる。本研究では、計算による運動解析が超解像顕微鏡データと NGS 法によるデータをつなぐ技術となり、ゲノムの運動の研究に新しい視点をもたらすことを提唱する。

3. 研究の方法

(1) ゲノム立体構造の構築原理とは何か。

100 kb 解像度の計算法により、ヒト繊維芽細胞、リンパ芽球様細胞など異なる細胞について計算し、不均一な斥力による相分離の原理が、各細胞の違いを統一的に説明できるかを検証する。

上記の相分離構造に加えて、コヒーシによる拘束がさらに詳細なループ構造を規定していると考えられる。コヒーシによる拘束をモデル化し、より高い解像度の構造計算法を開発する。

(2) ゲノム立体構造の動的揺らぎを決める原理とは何か。

ヒストンアセチル化が大域的に促進された場合、転写機能が阻害された場合など、細胞機能に摂動が加えられた場合のゲノム立体構造の動的揺らぎを計算し、実験データとの比較を行って、細胞の機能変化とゲノム立体構造動的揺らぎの相関を解析する。

4. 研究成果

(1) Hi-C 法の大域情報から、ゲノムには密度が低く遺伝子活性が高いクロマチン領域(A 領域)と密度が高く遺伝子活性が低いクロマチン領域(B 領域)が存在することが知られていた。本研究では、Hi-C 法の 100 kb 幅の局所情報から、Neighboring region Contact Index (NCI) という統計量を新しく定義し、NCI によって A 領域と B 領域を区別することが可能であること、つまり、100 kb 幅の局所情報から Mb ~ Gb におよぶ Hi-C 法の大域情報を推定することが可能であることを示した。

(2) A 領域のクロマチン鎖、および B 領域のクロマチン鎖を高解像度(1 kb 解像度)の計算モデルによりシミュレートし、クロマチン鎖の空間的拡がりには鎖に結合したコヒーシの運動に大きな影響を受けることを発見した。

(3) 1 kb 解像度モデルにより、測定範囲を L とすると、A 領域のクロマチン鎖の空間的拡がりには $a \sim 0.4$ として L^a によってフィットできること、B 領域のクロマチン鎖の拡がりには L^a ではフィットできず、 L の増大とともに飽和する傾向があることを示し、超解像顕微鏡による測定で知ら

れていた結果を説明することに成功した。

(4) 新しい積分方程式理論を開発し、1 kb 解像度モデルによる計算から、100 kb のクロマチン領域間に働く実効ポテンシャルを導くことに成功した。実効ポテンシャルはクロマチン密度に大きく依存することを示し、*in vitro* 実験のような低密度ではクロマチン領域間に引力が働く場合でも、細胞内の高密度ではクロマチン領域間に斥力が働くこと、B 領域間には A 領域間より強い斥力が働くことを発見した。

(5) 混合高分子溶液の計算モデルを解析し、不均一な斥力に駆動される新しいタイプの相分離現象が存在することを示した。

(6) 100 kb のクロマチン領域間に働く実効ポテンシャルをもとにして、約 6 Gb の大きさを持つヒトゲノム立体構造計算を実行した。細胞分裂後の凝縮した染色体の集まりを初期状態として、間期に移ると同時に、クロマチン領域間の斥力によって染色体が膨張し、核膜と核小体を形成して核が生成される過程をシミュレートした。この過程でクロマチン領域間の不均一な斥力により、A 領域と B 領域は相分離を示し、より大きな領域である A コンパートメント、B コンパートメントが形成されることを示した。また、この相分離により、B コンパートメントは自発的に核膜および核小体に周囲に集まることを示した (図 1)。

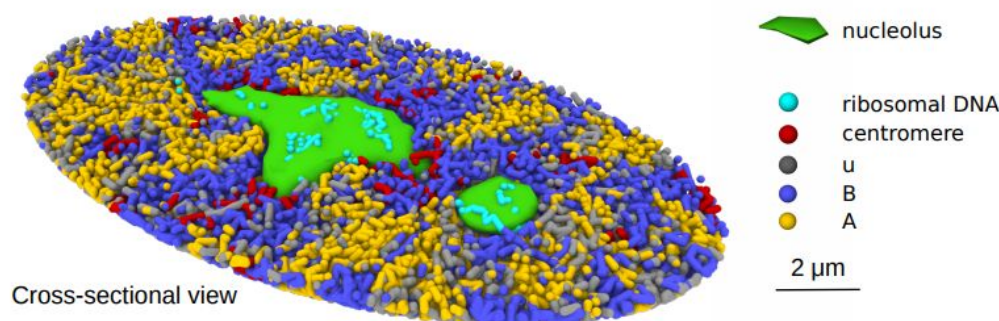


図1 計算シミュレーションで得られたヒトゲノム立体構造。 A 領域 (黄) B 領域 (青) は相分離により A コンパートメントおよび B コンパートメントをつくり、u 領域 (灰色) は A/B コンパートメント境界付近に局在する。B コンパートメントは核小体 (緑) や核膜付近に集まる傾向がある。リボソーム DNA (水色) は核小体に取り込まれ、セントロメア (赤) は B コンパートメントに埋もれている。

(7) 計算結果がそれぞれの染色体内、および染色体間の Hi-C 接触データを定量的に説明することを示した。すなわち、Hi-C 法の 100 kb 幅の局所情報に基づいた計算シミュレーションが Gb 規模のゲノム立体構造を高精度で定量的に再現することを示した。また、各クロマチン領域の核膜への接近頻度、核小体への接近頻度について、計算結果が測定結果を定量的に再現することを示した。さらに、核内で染色体が互いに混じり合わずにテリトリーをつくることを示し、各染色体の空間的拡がり、各染色体の核内での位置について、計算結果が測定結果を再現することを示した。また、このような計算と実測値の一致は、パラメータ調節をすることなく、複数の異なるヒト細胞で実現した。こうして、ゲノム立体構造の高精度計算モデルの開発に成功した。

(8) 生細胞の 1 分子ヌクレオソーム運動をゲノム規模で測定した遺伝研前島グループと協力し、ベイズ統計の考え方によって測定結果からノイズを取り除き、1 分子ヌクレオソームの平均 2 乗変位 (mean square displacement, MSD) の分布関数を導く方法を開発した。この方法を用いて、1 分子ヌクレオソーム運動 MSD の分布関数が 2 つのピークを持ち、速いヌクレオソームと遅いヌクレオソームに分類できることを示して、それぞれのヌクレオソーム運動の特性を明らかにした。

(9) 転写阻害によるクロマチン領域の運動の変化を計算シミュレーションにより解析し、遺伝研前島グループとの協力により、転写阻害によってクロマチン運動が速くなるという発見を行った。

(10) ニューヨーク州立大学との国際協力研究により、遺伝子発現の変化にクロマチン構造変化が転写レベル変化に先駆けて生じる機構を、非平衡統計力学の方法によって解析し、クロマチン構造変化に伴う確率の循環的な流れの構造を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Shin Fujishiro and Masaki Sasai	4. 巻 該当なし
2. 論文標題 Generation of dynamic three-dimensional genome structure through phase separation of chromatin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 1-23
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2021.05.06.443035	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Masaki Sasai	4. 巻 該当なし
2. 論文標題 Role of the reaction-structure coupling in temperature compensation of the KaiABC circadian rhythm	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 1-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2021.10.11.464015	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sasai Masaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Mechanism of autonomous synchronization of the circadian KaiABC rhythm	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-84008-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Bhattacharyya Bhaswati, Wang Jin, Sasai Masaki	4. 巻 102
2. 論文標題 Stochastic epigenetic dynamics of gene switching	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1103/PhysRevE.102.042408	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Tokuda N	4. 巻 118
2. 論文標題 Quantitative analysis of spatial distributions of all tRNA genes in budding yeast	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 2181-2192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2019.12.029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ashwin SS, Maeshima K, Sasai M	4. 巻 12
2. 論文標題 Heterogeneous fluid-like movements of chromatin and their implications to transcription	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Reviews	6. 最初と最後の頁 461-468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12551-020-00675-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Bhattacharyya B, Sasai M	4. 巻 118
2. 論文標題 Probability Landscape of Coupled Epigenetic and Genetic Network with Eddy-Like Probability Currents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 285a-286a
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bpj.2019.11.1626	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ashwin SS, Nozaki T, Maeshima K, Sasai M	4. 巻 116
2. 論文標題 Organization of fast and slow chromatin revealed by single-nucleosome dynamics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA	6. 最初と最後の頁 19939-19944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1907342116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Shin Fujishiro and Masaki Sasai
2. 発表標題 The role of dynamic cohesin looping in chromatin compaction and phase separation
3. 学会等名 The 30th Hot Spring Harbor International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀池由朗、藤城新、笹井理生
2. 発表標題 エッジ距離を用いた遺伝子制御ネットワークの解析
3. 学会等名 日本物理学会第77回年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤城新、笹井理生
2. 発表標題 高密度ソフトコア系の平均場ポテンシャルヘシアンと混合自由エネルギー
3. 学会等名 日本物理学会第77回年次大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤城新、笹井理生
2. 発表標題 クロマチン相分離による動的なゲノム構造形成
3. 学会等名 第1回 ゲノム生物物理学セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤城新、笹井理生
2. 発表標題 拡散的ループ形成によるクロマチン相分離
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀池由朗、藤城新、笹井理生
2. 発表標題 Boolean modeling and state analysis of gene regulatory networks
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 笹井理生
2. 発表標題 KaiABC振動における温度補償性1分子レベルのフィードバックループ
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 萩原剣一、笹井理生
2. 発表標題 Effects of epigenetic modifications on the intermediate states of epithelial-mesenchymal transitions
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉田樹生、笹井理生、寺田智樹
2. 発表標題 カメレオンモデルによるアデニル酸キナーゼの構造転移の研究
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永田大晴、笹井理生、寺田智樹
2. 発表標題 Free energy landscape analysis of conformational transition of NtrC by chameleon model
3. 学会等名 第59回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤城 新, 笹井 理生
2. 発表標題 4Dゲノムアーキテクチャ：細胞核のなかのポリマー凝縮系
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 S.S. Ashwin, Ryosuke Nagashima, Kazuhiro Maeshima, Masaki Sasai
2. 発表標題 A minimal model to understanding heterogeneous dynamics in live cell
3. 学会等名 RIKEN BDR Symposium 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masaki Sasai
2. 発表標題 Stochastic dynamics of transcription and chromatin movement
3. 学会等名 Statistical Biological Physics: From single molecule to cell (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤城 新, 笹井 理生
2. 発表標題 3D genome organization through entropy-driven phase separation of chromatin
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井 望, 藤城 新, 笹井 理生
2. 発表標題 Model construction of chromatin structure formation and RNA transport near the nuclear membrane
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤城 新, 笹井 理生
2. 発表標題 Entropic phase separation of chromatin domains to form chromosome compartments
3. 学会等名 第58回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 M. Sasai
2 . 発表標題 How Chemical Free Energy is Used for Synchronization
3 . 学会等名 14th Asia-Pacific Physics Conference (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 T. P. Terada, Q.-M. Nie, M. Sasai
2 . 発表標題 A landscape-based view on the stepping movement of myosin VI
3 . 学会等名 Joint 12th EBSA, 10th ICBP-IUPAP Biophysics Congress (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 T. P. Terada, Q.-M. Nie, M. Sasai
2 . 発表標題 A landscape-based view on the stepping movement of myosin VI
3 . 学会等名 The Biophysical Society Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1 . 発表者名 B. Bhattacharyya, M. Sasai
2 . 発表標題 Probability landscape of coupled epigenetic and genetic network with eddy-like probability currents
3 . 学会等名 The Biophysical Society Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2020年

1. 発表者名 藤城新、笹井理生
2. 発表標題 染色体脱凝縮シミュレーションによるヒト間期核組織化の理解
3. 学会等名 第1回クロマチン潜在能ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井望、藤城新、笹井理生
2. 発表標題 クロマチン構造とRNA輸送経路が協調して形成される過程
3. 学会等名 第1回クロマチン潜在能ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Fujishiro, M. Sasai
2. 発表標題 Organization of interphase human nucleus via simulated chromosome decondensation
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 笹井理生	4. 発行年 2022年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 4
3. 書名 物理科学, この1年 2022 (分担執筆)	

1. 著者名 笹井理生	4. 発行年 2020年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 4
3. 書名 物理学, この1年(分担執筆)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------