News Letter

**AGAATCCCGGTCTGCAGGCCGCTCAATTGGTCGTAGACAGCTCTGGAGAATCCCGGTCTGCAGGCCGCTCA



Contents

DOTAADADD,

1 第4回領域会議レポート 6 「DNA複製・組換え・修復ワークショップ」参加レポート

2 成果報告 7 「ゲノム生物物理学セミナー」参加レポート

3 研究室紹介 **8** SMC こぼればなし(その 4)

4 海外研究留学レポート **9** お知らせ

5 「エピジェネティクス研究会年会」参加レポート

05 2023 October



1 第4回領域会議レポート

2023 年 9 月 21 日(木)~9 月 23 日(土)に第 4 回領域会議が、無事、スウェーデン・ストックホルムの Karolinska Institute にて開催されました。前回に引き続きハイブリッド形式での開催となり、オンサイト 51 名、オンライン 9 名の合計 60 名の参加となりました。以下は班員 7 名によるレポートです。

■9月21日(木) Session 1

A01-1 剣持貴弘(同志社大学)

午前のセッションでは、高田(京大)が、残基分解能、ヌクレオソーム分解能、1kb 分解能の3つの階 層のシミュレーションモデルを用いて、マウス ES 細胞の nanog 遺伝子座の構造と動態をモデル化する研 究と、バクテリアの SMC タンパク質による DNA 輸送・ループ押出に関するシミュレーション研究の進展 を報告した。石本(秋田県大)は、ゲノムモダリティ多階層モデル構築のヌクレオソーム分解能メゾスコ ピックモデルの完成度を向上すべく、ブラウン動力学シミュレーションの数学的側面について研究し、厳 密解を含む成果に関して報告した。剣持(同志社大)は、溶液中で熱揺らぎを受けてブラウン運動するゲ ノムサイズ DNA の長軸長の一分子計測データから、自己相関関数を求め、DNA の粘弾性を定量的に評価 する方法論について報告した。山本(北大)は、Topo II とヒストンシャペロンが減少すると、DNA はス パークラーを形成することから、スパークラー形成の鍵となると考えられる、ループが消滅するダイナミ クスを解析するためのモデル構築の進捗を報告した。坂上(青山学院大)は核内クロマチンの相分離を記 述するモデルとして、クロマチンをソフトモノマーからなる高分子として表現する粗視化モデルをもとに して、この粗視化モデルにおける相分離のメカニズムについて報告した。ゲストスピーカーの Rosana Collepardo-Guevara さん(ケンブリッジ大)は、"Multiscale modeling of chromatin liquid-like behavior"と題して、ヌクレオソームについて、nm の原子レベルのシミュレーションから μm の粗視化 したクロマチン繊維モデルにわたるマルチスケールモデリングによって、液体のようなクロマチンの振る 舞いを再現可能であることを報告した。

■9月21日(木) Session 2

A01-2 鈴木宏明(中央大学)

Oral session 2 では、瀧ノ上(東工大)が、DNA ナノ構造による液-液相分離液滴(DNA 液滴)を用いた人工細胞核モデルの構築について報告した。塩基配列設計により、液滴の安定性や表面張力等の物性や液滴の融合・分裂等のダイナミクスを制御できることを示した。鈴木(中央大)は、人工細胞のボトムアップ的構築がゲノム研究においても期待されていることを背景に、そのマイクロ流路を用いた工学的製造法の進展と、高分子としての DNA と脂質二重膜との相互作用についての話題を提供した。Wong(金沢大)は、核膜孔タンパク質がゲノムの広範囲においてモダリティを与え、ブロモドメインタンパク質 BRD4 と



の関係性を見出したこと、さらに、高速 AFM を用いて DNA がシャクトリムシ様の動きをしながらヒストン H2A に巻き付く様子を捉えたことを報告した。安原(京大)は、ゲノムの高次構造を変化させ、染色体転座を誘導しうる核小体凝集体について紹介し、ゲノム高次構造の変化と核内の非膜構造体の関係性、またそれらがゲノム脆弱性へ与える影響を議論した。前島(国立遺伝研)は、ユークロマチンが凝縮したクロマチンドメインを形成しつつ、その内部ではヌクレオソームが液体のように動いていることを示した。一方、染色体スケールでは、クロマチンは安定で固体のように振る舞うことを明らかにした。

■9月21日(木) Session 3

A02-1 谷口雄一(京都大学)

領域会議初日の15:40から始まった第3セッションでは、主に細胞内クロマチンの物性的な性質に関 連する5件の研究発表が行われました。まず日々野さんから、分裂期染色体の凝縮過程について、単一ヌ クレオソームイメージングによる解析結果が報告されました。凝縮過程におけるコンデンシンの役割に加 え、トポイソメラーゼ IIa やヒストンのエピジェネティック修飾の効果について議論がなされました。次 に杉山さんから、ミトコンドリア DNA の G4 形成配列が進化とともに増加することを見つけた最近の成 果についての報告がありました。 G4 を形成する RNA が転写されミトコンドリアの内膜でグラニュールを 形成することを表しており、G4 でヘムを捕捉し活性酸素の生成を抑えている可能性が示されました。次に 谷口より、ヌクレオソーム分解能での3次元ゲノム構造解析技術の開発の進捗について報告が行われまし た。技術の進展により新しく見えてきたゲノム構造の新たな特徴について様々な議論が行われました。次 に新海さんが、クロマチン繊維の一つの要素(ビーズ)の動きを記述する方程式とその粘弾性に関して話 をしました。生細胞イメージングではラベル化されたゲノム領域が観測対象になるため、見たい箇所以外 のクロマチン繊維を直接見ることはできませんが、新海さんが構築した PHi-C モデルを用いることで議論 を行うことが可能になりました。最後に招待講演者であるエジンバラ大学の Davide Marenduzzo 教授よ り、コンピュータシミュレーション法を用いて、ヒトクロマチンの3次元構造と転写を同時に予測するア プローチ法についての研究発表がありました。ポリメラーゼと転写因子のクラスター化に関連した核内の ミクロ相分離の機能的役割を導くことが可能になったとのお話で、大変印象的でした。他のセクションと 同様、予定されていた時間をオーバーするほどの非常に活発な議論がそれぞれの講演で行われました。

■9月22日(金) Poster Session

A01-1 石本志高(秋田県立大学)

一日目の最後に行われた若手研究者 11 名によるエレベータートークセッションに引き続き、二日目の 午前に、待望のポスターセッションが行われ、ランチタイムにもおよぶ活発な議論が交わされた。京都大 学から Brandani さん、山内さん、秋田県大から工藤さん、東工大から丸山さん、古市さん、中央大学か ら米山さん、京都大学から坂田さん、坪田さん、東京大学から羽田さん、Xu さん、宮地さんが参加し発表 を行った。





■9月22日(金) Session 4

公募研究班 木村暁 (国立遺伝学研究所)

口頭発表セッション4(2日目、13:30-16:00)は SMC タンパク質に関する発表が多く行われた。このセッションのゲストスピーカーであった Stephan Gruber 博士(ローザンヌ大学)は、バクテリアの SMC 様タンパク質である Wadjet/JET がプラスミド DNA と相互作用する様式や DNA を切断する活性について報告した。西山朋子博士(京都大、領域代表、計画研究)はコンデンシン I とトポイソメラーゼ II の協働的な染色体凝縮機構を一分子レベルで明らかにする試みについて紹介した。平野達也博士(理研、計画研究)はコンデンシン II が備えている 2 つの HEAT サブユニットの相互作用を介したユニークな負の制御機構について紹介し、この機構を欠損させた変異型コンデンシン II はコンデンシン I 様の活性を示すようになるという興味深い結果を報告した。竹俣直道博士(京都大、公募研究)は正の DNA 超らせん導入酵素であるリバースジャイレースとコンデンシンがゲノム高次構造をどう制御するかについて、超好熱性アーキアから得られた知見を報告した。村山泰斗博士(遺伝研、公募研究)は DNA 損傷により崩壊した複製フォークから DNA 複製が再開する経路を試験管内再構成する試みについて紹介し、この複製再生過程に必要とされる高次染色体構造の再構成の結果について報告した。原裕貴博士(山口大、公募研究)はツメガエル無細胞再構成系を用いて、RNA がクロマチン構造の脱凝縮や核タンパク質のリクルートを調節する仕組みの存在を新たに示した。木村暁博士(遺伝研、公募研究)は線虫の発生過程における染色体構造の変化を染色体の運動性から定量化する試みについて紹介した。

■9月22日(金) Session 5

A03-1 岡田由紀(東京大学)

本セッションでは、横田(京大)が、コンデンシンの効果によるねじれを伴うループ生成とtopo I の効果による supercoil 崩壊のシミュレーション結果を報告し、スーパーコイルの長さと崩壊時間に相関があることを示した。岡田(東大)はマウス精子クロマチンに対する 2 価陽イオンの影響と、その応用方法を報告した。元池(東北大)は哺乳類精子のクロマチン構造に影響し得る遺伝的因子について、一般住民コホートにおける妊孕性関連形質との関連解析の予備的な結果を報告した。前澤(東理大)はマウス精子形成過程の核ラミナとクロマチンとの相互作用の動態変化を報告した。さらに特別講演では Joaquim Roca教授(IBMB、スペイン)が Topo-seq と呼ばれる新規手法の開発を紹介し、ゲノム領域依存的な DNA トポロジーの制御を明らかにした。

■9月23日(土) Session 6

A03-2 朴聖俊(東京大学)

最終日は、近代がん免疫学のパイオニアであるクライン夫妻の偉業を称えた Eva & George Klein Hall で 4 件の発表と 2 件の特別講演が行われた。鄭(東大)は、希少先天異常症候群におけるコヒーシン複合



体の機能的関連性について、各種 NGS データ解析の結果と合わせて報告した。朴(東大)は、転写超分子複合体を取り入れた遺伝子制御ネットワーク解析の計算モデリング法を紹介し、悪性リンパ腫での解析結果を報告した。深谷(東大)は、ショウジョウバエ初期胚を用いた転写ライブイメージング技術を紹介し、エンハンサー部位に集積する転写因子クラスターの挙動について報告した。前原(九大)は、単一細胞レベルでのエピゲノム・トランスクリプトームの時間的推移を推定するヘルムホルツーホッジ分解について、さらにデータ駆動的な位相図再構成とその応用について報告した。特別講演として、Laura Baranello 博士(Karolinska Institute, Sweden)は、トポソーム複合体によるスーパーコイル形成とがん原遺伝子 MYCの機能的相互作用を、Camilla Bjorkegren 教授(Karolinska Institute, Sweden)は、正のスーパーコイルをターゲットにする Smc5/6 のループ形成能に関する最新知見を紹介した。









2 成果紹介

ユークロマチンも凝縮したドメインを作っている

A02-1 島添將誠, 飯田史織, 前島一博(国立遺伝学研究所, 総研大)

ヒトのゲノムは、主に「ユークロマチン」「ヘテロクロマチン」の2つの領域に分類できるとされています。これまで長い間、頻繁に遺伝情報の読み出しが行われるユークロマチンはほどけている一方、遺伝情報の読み出しが抑えられているヘテロクロマチンは凝縮して塊を形成している、と考えられてきました。しかし本研究では、ユークロマチンも不規則に凝縮した「塊」(クロマチンドメイン)を形成していることを見出しました。これは従来の定説を覆す知見で、不規則に凝縮したクロマチンドメインが、生きた細胞内におけるユークロマチンの基本構造であることがわかりました。

本研究では、ヌクレオソーム 1分子を観察できる超解像蛍光顕微鏡を駆使し、蛍光標識したユークロマチンにおけるヌクレオソームの動きを生きたヒト細胞において観察しました。さらに、2 色の蛍光色素を用いてユークロマチン内の近接した2つのヌクレオソームの動きを同時に観察・比較したところ、150 nm以内に近接した2 つのヌクレオソームの動きに相関があることがわかりました。このことから、ユークロ

マチンが、平均直径 150 nm ほどの不規則に凝縮したクロマチンドメインを形成していることが明らかとなりました(図1)。また、さらなる解析により、ユークロマチンにおいてヌクレオソームはクロマチンドメインの内部で液体のように動いていること、クロマチンドメインの数十倍程度のより大きな染色体スケール(数µm)では、ユークロマチンは動かず、固体のように振る舞うこともわかりました(図1)。

今回明らかになった、小さいスケールでのユークロマチンの液体のような振る舞いは、凝縮したクロマチンドメインにおける転写や DNA 複製、DNA 修復などの効率的な反応を可能にすると考えられます。ま

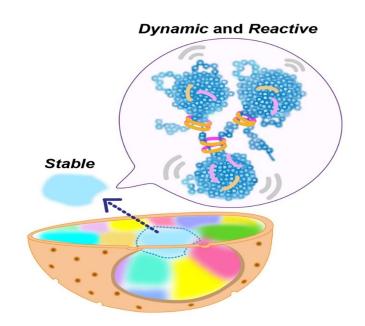


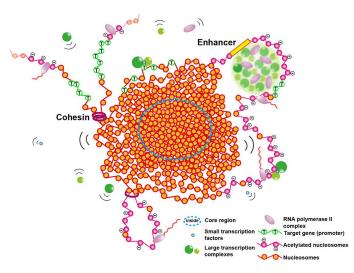
図 1: ヌクレオソームはお互いに結合し、不規則に凝縮したクロマチンドメインを作っている(吹き出し中の 3 つの青い塊)。ドメインの中ではヌクレオソームはダイナミックに動き、液体のように振る舞うことにより DNA 上で起こる反応を促進する。一方、より大きな染色体スケールでは固体のように振る舞い、がんの原因になる長いクロマチンの絡まり・切断を防ぎ、遺伝情報の維持に貢献する。



た、ユークロマチンにおけるクロマチンの塊は、放射線などによる DNA の損傷への耐性にも貢献している可能性があります。さらに、より大きなスケールでのユークロマチンの固体のような振る舞いは、がんの原因となる長いクロマチンの絡まり・切断を防ぎ、遺伝情報の維持に貢献することが予想されます。今回の研究で、局所的には動的で反応性に富み、全体的には安定であるクロマチンの新しい描像が明らかになってきました(図 1)。

さらに、本研究に加え、クロマチンの超解像顕微鏡解析、クロマチンのアクセシビリティを DNA 消化 酵素に対する感受性でゲノムワイドに調べた解析や、密度勾配遠心法を用いたヌクレオソーム密度のゲノ ムワイドな解析をもとに、Trends in Cell Biology 誌に、Opinion Paper を発表しました。この論文では、 ユークロマチンにおける凝縮したドメインの存在に加え、ドメインが存在することによって実現する転写 制御のモデルや、分裂期染色体でのドメインの役割についても議論しています。

転写を司る転写複合体は、サイズが大きいため、クロマチンドメイン内部には侵入できず、転写は主にドメインの表面で行われると考えられます(図 2)。転写の場所がドメイン表面に限定されることは、意図しない遺伝子発現の抑制につながります。一方で、このドメインが固体のようにかたい構造を持つ場合、転写因子による転写活性化、すなわち読み出したい遺伝情報の検索を妨げる可能性があります。しかし、凝縮したドメインの内部は液体のような流動性をもつため、サイズの小さな転写因子はドメインの内部のDNAにも適度にアクセスでき、転写したい遺伝子をドメインの表面にもってくることで転写を活性化すると考えられます(図 2)。この論文は、このようなユークロマチンの微細な構造と物理的性質が、高次の転写制御の仕組みに寄与する可能性を示しています。また、凝縮したクロマチンドメインが、細胞が分裂する際、分裂期染色体を作るためのレゴブロックのような基本単位としてはたらくことも提唱しています。



CTGGAGAATCCCGGTCTGCAGGCCGCTCAATTGGTCGTAGACAGCTCTGGAGAATCCCGGTCTGCAGGCCGCTCAA

図 2: 凝縮したユークロマチンのドメイン。RNA Pol II (紫)による転写は、ドメインの表面で行われている。ドメインの内部にはRNA Pol II (紫)は入れず、転写は起こりにくい。一方で、ドメインは液体のように流動的な性質を持つため、転写因子(緑)などの小さな分子は塊内部のDNAにもアクセスできる。目的の配列に結合した転写因子は「浮き」のようにはたらき、転写したい遺伝子をドメインの表面にもってくることで転写を活性化すると考えられる。細胞分裂期において、このドメインは、分裂期染色体を作るためのレゴブロックのような基本単位としてはたらくことも提唱している。



参考文献

• Condensed but liquid-like domain organization of active chromatin regions in living human cells

Tadasu Nozaki*, Soya Shinkai*, Satoru Ide*, Koichi Higashi*, Sachiko Tamura, Masa A. Shimazoe, Masaki Nakagawa,

Yutaka Suzuki, Yasushi Okada, Masaki Sasai, Shuichi Onami, Ken Kurokawa, Shiori Iida, Kazuhiro Maeshima#

*co-first authors; #corresponding author

Science Advances (2023) 9, eadf1488 DOI:10.1126/sciadv.adf1488

· Is euchromatin really open in the cell?

Kazuhiro Maeshima*#, Shiori Iida*, Masa A. Shimazoe, Sachiko Tamura, Satoru Ide

*cofirst authors; #corresponding author

Trends in Cell Biology 2023 June 27 DOI:10.1016/j.tcb.2023.05.007

3 研究室紹介

公募研究班 村山泰斗 (国立遺伝学研究所)

私たちの研究室は、精製タンパク質を用いた再構成系をベースに、ゲノムの安定性や維持に機能する分子機構を研究しています。具体的には、DNA複製や修復に機能するタンパク質・複合体を精製し、モデルとなる DNA 基質を用いて、なるベくシンプルな系で活性を検出するという実験を行っています。生物の研究でメジャーである遺伝学・細胞生物学は、生物現象や経路、因子の同定に優れた方法論です。一方、再構成解析は分子機構を解析する場合に強力なアプローチであり、経路重複によって細胞ベースの解析が困難な場合であっても、対象とする因子の作用機構を解析するのに役立ちます。

特に注目しているのは、本領域でも多数の研究が行われている、SMC 複合体と総称されるリング構造のタンパク質複合体です。SMC 複合体は生物間で広く保存された ATPase で、リング構造を利用し、DNA を束ねることで染色体の3次元構造を制御し、様々な染色体機能と密接に関わると考えられています。これまでに、姉妹染色分体間接着を形成するコヒーシン複合体について、その機能的な DNA 結合反応を再構成し、接着形成機構の一旦を明らかにしてきました (Murayama and Uhlmann, Nature, 2014, Kurokawa and Murayama, Cell Rep., 2020)。現在、この再構成系をベースに一分子イメージングを組み合わせ、SMC 複合体が形成する DNA 構造を分子レベルで可視化することにも取り組んでいます。本領

域では、数十種のタンパク質・複合体を組み合わせる大規模 な再構成系を構築し、DNA 損傷により崩壊した複製を再生す る分子機構を調べる研究を行っています。

クラシカルで地味な面もありますが、使いこなすことができると、現在でも王道で非常に強力な解析法であると考えています。私たちが培った再構成のノウハウが、本領域の研究推進の一助になれば幸いです。



研究室のメンバーと



4 海外研究留学レポート

若手研究者支援による海外共同研究レポート

A01-2 鈴木研 金子完治 (中央大学)

中央大学の鈴木宏明研究室 D3 の金子完治と申します。ゲノムモダリティの若手研究者支援をいただいて海外研究留学を行った報告をさせていただきます。2022/8/21~12/16 の 4 ヶ月弱、アメリカ Duke 大学(ノースカロライナ州)の Acoustofluidics Lab に共同研究として留学しました。私は博士課程入学時点から、海外研究室で研究を行いたいと希望をもっておりましたが、私が研究を行っている振動・音響波流れデバイスの世界的な研究者であり、鈴木先生の元同僚でもある、Tony Jun Huang 教授のもとに留学させていただくことになりました。

取り組んだ研究テーマは「音響波流れを用いた分子の濃縮デバイスの開発」です。DNA 断片などの小分子は、光ピンセットやマイクロ流路などの技術を用いてもその操作が困難です。本研究では、簡素で安定した分子操作システムの創生に向けて、音響波を用いた流体制御により分子濃縮システムを構築することを目指しています。

留学先の研究室は PI が中国人ということもあり、所属する 9割は中国国籍でした。また、メンバーの 8割程度が博士課程の学生で占められており、ポスドクが数名の体制というのも特徴でした。研究室交流を促進するために教授が懇親会や研究室のアクティビティを積極的に開催しており、研究室メンバー同士はコミュニケーションを取りやすい環境でした。そのため私も研究室に到着後、メンターとよく相談する機会を得て、すぐにデバイス作製や実験系の構築に着手できました。

研究を進める中で驚いたのが、日本とアメリカの研究スタイルの違いでした。滞在先の研究室では、初めに設定した研究コンセプトをいかに早く論文発表するかに比重を置いている印象で、そのため実験結果に対する議論はもちろんですが、それ以上に、決めたコンセプトの論文をいかに早く外に発表できる形に仕上げるかを重視するスタイルでした。私も、得られた実験結果を論文などの形でいかに短時間でアウト

プットするかを現地の学生と密にディスカッションすることができ、様々な文化での研究スタイルを 身をもって学べました。

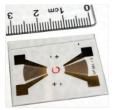
帰国後、現在も継続して本研究テーマを行っています。DNAを始めとするナノスケール物質に関して複数の操作(濃縮、トラップ、分離)が可能である点を活かして、DNAゲル形成や分子相互作用の局所的操作、DNAとタンパク質の相互作用のinsitu操作などへの応用を展開する予定です。







図1.(左)Duke大学のチャペル,(中央)実験室,(右)ラボ懇親会.





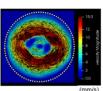


図2. (左)作製した音響波流れデバイス, (右)デバイス上の液滴内の流体解析.

最後に、今回の研究留学をご支援くださったゲノムモダリティの若手研究者支援制度および、留学先選



定から帰国までを手厚くサポートしてくださった鈴木先生・研究室メンバーには心より感謝申し上げます。

5 エピジェネティクス研究会年会 参加レポート

第16回日本エピジェネティクス研究会年会

公募研究班 古川亜矢子(京都大学)

2023年の6月19日と20日、一橋講堂にて開かれたエピジェネティクス研究会年会に参加いたしました。2019年以来、久しぶりの対面のみでの年会に加えて、海外からも4名の第一線の研究者が招待されておりました。今回の年会は、主に解析技術や情報に焦点が当てられていました。1日目では、午前中に"エピゲノム情報解析技術"、午後に"高次構造が担うエピゲノム制御"というセッションが行われました。講演を通じて、ChIP-



seq、ATAC-seq、Hi-C などの次世代シーケンス解析技術の進展により、特定の細胞種やコンディションにおけるエピゲノム状態を包括的に解析できるようになっている現状を知りました。これらの技術の進歩によって、発現制御機構のみならず癌などの疾患ゲノムや細胞分化制御などにも適用されていることにも驚きました。一方で、午後には、構造生物学を用いたクロマチンの制御機構の講演が行われ、原子レベルでの解析が各機能の詳細な解明にいかに重要であるかを再認識しました。私は、このセッションで発表の機会を頂戴しました。1日目の後半と2日目では、"細胞運命制御とエピゲノム"、"エピゲノム制御と疾患"といっ



たテーマに関する講演が行われ、エピジェネティクスが様々な生命現象を理解する上でいかに重要な役割を果たしているかを改めて実感しました。初めてこの学会に参加させていただきましたが、多くの研究者や学生が活発な議論を交わす会場に感銘を受け、ポスター発表に参加できなかったことを残念に思いました。次回の年会を楽しみにしております。

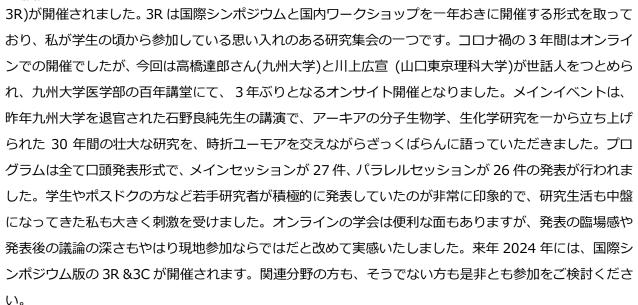
6 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ 参加レポート

第27回 DNA 複製・組換え・修復ワークショップ (国内3R) 公募研究班 村山泰斗 (国立遺伝学研究所)

2023年度6月5日から7日の3日間に渡り開催されたDNA複製・組換え・修復ワークショップ (国内







7 ゲノム生物物理学セミナー 参加レポート

第5回ゲノム生物物理学セミナー

A01-1 山本哲也(北海道大学)

8月28日(月)午後に、第5回ゲノム生物物理学セミナーをオンラインで開催しました。今回のセミナーのテーマは、「クロマチンのメカニクス」で、6名の講演者をお呼びして行いました。今回初の試みとして、Simon Grosse-Holz さん(キュリー研究所)とGijs Wuite さん(アムステルダム自由大学)という2名の海外の研究者を海外からお招きし、発表と質疑応答をすべて英語にしました。今回のセミナーでは、クロマチンを引き伸ばした時のマイクロレオロジー(Grosse-Holz さん)、クロマチンの 3D ハイスピードAFM の結果を参考に、高分子シミュレーションのモデルを構築する試み(金沢大・炭竃享司さん)、脳の発達過程で起こる DNA のダブルストランドブレイクと修復の機構(京大・見学美根子さん)、分裂期染色体の力学特性(Wuite さん)、二細胞期で Lamin B1 が減少することによる核の特異な変形(遺伝研・島本勇太さん)、幹細胞と分化細胞のクロマチンの力学特性(東大・小穴英廣さん)に関する講演が行われました。約43名の方々に参加していただき、セミナーを盛り上げていただきました。本セミナーでご講演くださった講演者の皆様に感謝申し上げます。ゲノム生物物理学セミナーは、ゲノム関連分野を盛り上げるために本セミナーでご講演してくださる講演者と参加者の皆様方によって成り立っています。これからも皆様のニーズに沿ったセミナーを開催できるよう、寺川さんと努力してまいりますので、どうぞよろしくお願い申し上げます。

CTGGAGAATCCCGGTCTGCAGGCCGCTCAATTGGTCGTAGACAGCTCTGGAGAATCCCGGTCTGCAGGCCGCTCF



8 SMC こぼればなし(その4)

タンパク質の命名はその場しのぎ

A02-3 平野 達也

遺伝子やタンパク質には、当該分野の研究者にしか通じない、覚えにくい名称がついていることがしば しばです。コンデンシン複合体のサブユニットもその例外ではありません。脊椎動物の場合、それらは CAP-X と表記されます。今回は、この名称の由来についてのお話です。

CAPs は Chromosome-Associated Polypeptides の略。カエル卵抽出液中で再構成される分裂期染色体の主要構成ポリペプチド群を、分子量の大きいものからアルファベット順に命名したことに起源があります (Hirano and Mitchison, 1994)。現在の理解では、CAP-B はトポイソメラーゼ $II\alpha$ 、CAP-C は SMC4、CAP-E は SMC2 ということになります。1997年、3つの CAPs(CAP-D2, CAP-G, CAP-H)が、SMC4と SMC2 とともに巨大なタンパク質複合体(現在のコンデンシン I)のサブユニットであることが判明したことから (Hirano et al., 1997)、この表記がそのまま定着しました(表 1)。

XCAPs	分子量	タンパク質(複合体)	タンパク質(サブユニット)	
XCAP-B	185 kD	トポイソメラーゼ IIα	TOP2A	
XCAP-C	165 kD	コンデンシン I & II	SMC4	
XCAP-D	150-155 kD	クロモキネシン	KIF4/ KLP1	
XCAP-D2	150-155 kD	コンデンシン I	HEAT (A)	
XCAP-E	140 kD	コンデンシン I & II	SMC2	
XCAP-F	135 kD	クロマチンリモデラー	ISWI	
XCAP-G	130 kD	コンデンシン I	HEAT (B)	
XCAP-H	~100 kD	コンデンシン Ι	Kleisin	

表 1. XCAPs リスト (赤字の箇所が頭痛の種)

さて、コンデンシン I の non-SMC サブユニットのうち一番大きなものは、なぜ CAP-D ではなく CAP-D2 と呼ばれているのでしょうか?全ての不幸はここから始まります。実は、CAP-D はコンデンシンとは関係のない別のタンパク質(クロモキネシン KIF4)として 2 年前に発表していたのです(Vernos et al., 1995)。CAP-D を報告した論文が先行してしまったので、ほぼ同じ移動度をもつ CAP(そして後にコンデンシンのサブユニットであることが判明したポリペプチド)の名称は CAP-D2 とせざるを得なかったのです(Hirano et al., 1997)。言い換えると、この分子量領域(150-155 kDa)には CAP-D/KIF4 と CAP-D2 という 2 種類の異なるポリペプチドが重なっており、最初の解析時には両者を区別できていなかったということになります(表 1:赤字の箇所)。

CTGGAGAATCCCGGTCTGCAGGCCGCTCAATTGGTCGTAGACAGCTCTGGAGAATCCCGGTCTGCAGGCCGCTCAATTGGTCG



余談ですが、分裂期染色体を構成する主要タンパク質の一つとしてキネシン・モーターを同定したときには大変驚きました。当時は染色体腕部に広く分布する、いわゆるクロモキネシンの存在は知られてなかったからです。あるきっかけで、私たちが解析していた CAP-D と E. Karsenti のグループ(当時 EMBL)が解析していた Klp1 (=KIF4) が同一のものであることが判明しました。しかし、面白いことに培養細胞の系で解析を進めていた彼らのグループは染色体腕部への局在を完全に見逃していたのです。固定方法を変えると、Klp1 は培養細胞でも確かに染色体腕部への局在していることが確認されたため、両グループのデータを併せて一つの論文としてまとめることになりました(Vernos et al., 1995)。私たちのデータと

付き合わせることがなければ、彼らは全く異なる(誤った)結論を持つ論文を発表していたことでしょう。

表記の問題に戻ります。不幸なことに、その後のコンデンシン II の発見が話をさらにややこしくしてしまいました (Ono et al., 2003)。コンデンシン II の3つの non-SMC サブユニットは、コンデンシン I の non-SMC サブユニットと paralogous な関係にあることがわかりました。そこで、CAP-G の paralog は CAP-G2、CAP-H の paralog は CAP-H2 と呼ぶことにしましたが、CAP-D2 の paralog はトコロテン方式で CAP-D3 とせざるを得なかったのです(表 2)。ここで注意したいのは、カエル卵抽出液中ではコンデンシン II の量は少なく、コンデンシン II の non-SMC サブユニットは 1994 年に報告した染色体分画には見えていません。つまり、厳密な定義に従うとすれば、コンデンシン II の non-SMC サブユニットは CAPs を名乗る資格はないとも言えるのです。

式と「コンテンフン フンユニテトの目的 (Mr.) の目(////) 以間(////) 以間(////)						
サブユニットの分類		コンデンシン I	コンデンシン II			
SMC	SMC2	CAP-E				
	SMC4	CAP-C				
	HEAT (A)	CAP-D2	CAP-D3			
Non-SMC	HEAT (B)	CAP-G	CAP-G2			
	kleisin	CAP-H	CAP-H2			

表 2. コンデンシン・サブユニットの名称 (赤字の筒所が頭痛の種)

以上、タンパク質の命名というのはその場しのぎ、なかなかロジカルにはいかない、というお話です。 それでも、「CAP-D = クロモキネシン」という発見がなければ、もう少しマシだったはずです。ある研究者から、「コンデンシンのサブユニットの名前を覚えることは、学生にとっては torture (拷問) に等しい」と苦情を言われたことがあります。口に出さずともそう思っている研究者は少なくないでしょう。しかし、そう言われても、いまさら変更することは容易ではありません。この小文は私の言い訳のようなものです。 苦情の主の名前は伏せておきます (笑)。

参考文献

Hirano, T., Kobayashi, R., and Hirano, M. (1997). Condensins, chromosome condensation protein complexes containing XCAP-C, XCAP-E and a Xenopus homolog of the Drosophila Barren protein. Cell 89, 511-521.

Hirano, T., and Mitchison, T.J. (1994). A heterodimeric coiled-coil protein required for mitotic chromosome





condensation in vitro. Cell 79, 449-458.

Ono, T., Losada, A., Hirano, M., Myers, M.P., Neuwald, A.F., and Hirano, T. (2003). Differential contributions of condensin I and condensin II to mitotic chromosome architecture in vertebrate cells. Cell 115, 109-121.

Vernos, I., Raats, J., Hirano, T., Heasman, J., Karsenti, E., and Wylie, C. (1995). Xklp1, a chromosomal Xenopus kinesin-like protein essential for spindle organization and chromosome positioning. Cell 81, 117-127.



「苦労の末、メスを射止めたオスのカワセミ」 (平野さん撮影:埼玉県朝霞市・黒目川・2023年4月25日)

9 お知らせ

会議など

■第61回日本生物物理学会

開催日程: 2023年11月14日~16日

開催場所:名古屋国際会議場

シンポジウム: Understanding genome modality of the dynamics of chromatin and SMC proteins

クロマチンと SMC タンパク質の動態から理解するゲノムモダリティ〔11/14 AM〕

HP URL: https://www2.aeplan.co.jp/bsj2023/program_symposium.html





■第41回染色体ワークショップ・第22回核ダイナミクス研究会

開催日程: 2024年1月29日~31日

開催場所:神奈川県小田原市 天成園小田原駅別館

HP URL: https://sites.google.com/view/41chws-22ndm/

■第4回有性牛殖研究会

開催日程: 2024年3月8日~9日

開催場所:東京大学弥生キャンパス 中島ホール (ハイブリッド形式)

■理研シンポジウム「細胞核の構造と機能」(領域、若手の会を同時開催予定)

開催日程: 2024年3月12日~13日

開催場所: RIKEN Suzuki Umetaro Hall

HP URL: https://riken-symposium.sakuraweb.com/

■第76回日本細胞生物学会大会

開催日程: 2024年7月17日~19日

開催場所:つくば国際会議場 共催シンポジウム企画を計画

■ SMC complexes: orchestrating diverse genome functions (染色体の多様な機能を制御する SMC 複合体)

開催日程: 2024年10月15日~18日

開催場所:静岡県総合コンベンション施設 プラサヴェルデ (沼津市)

HP URL: https://niki-lab.sakura.ne.jp/NIGIS2024/

■ The 12th 3R+3C International Symposium

開催日程: 2024年11月18日~22日

CTGGAGAATCCCGGTCTGCAGGCCGCTCAATTGGTCGTAGACAGCTCTGGAGAATCCCGGTCTGCAGGCCGCT

開催場所: ACROS Fukuoka

HP URL: https://sites.google.com/view/2024-3r3c/home

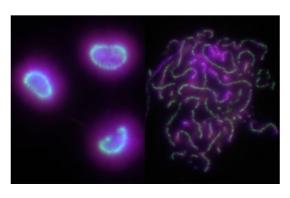
■ゲノムモダリティ領域会議

開催日程:2024年秋で調整中

開催場所:未定







表紙画像提供:木下和久(平野研)

カエル卵抽出液中でコンデンシン I の変異型複合体 holo(H-III6Q)によって形成された染色体構造(青: DNA、赤: ヒストン H3、緑: SMC4)。トポイソメラーゼ II 存在下(右側)では個別化した染色体軸が観察される一方、非存在下(左側)では絡まりあった染色体のクラスターがコンパクトな構造(豆 [bean])を形成し、変異型複合体はそのコア領域に集積する。

< 編集後記 >

今号も、多くの方々にご助力いただき、無事ニュースレター第5号を発行することができました。この場をお借りして感謝いたします。また今年度は、スウェーデンで領域会議を無事開催することができました。参加者、関係者のみなさま、お疲れ様&有難うございました。大変ではありましたが、若手の参加も刺激的でしたし、研究者間の交流がなお一層活発だったように思います。今度とも、このニュースレターをメンバーの情報交換の場としていきたいと思いますので、引き続きご助力よろしくお願いいたします。(石本)

文部科学省科学研究費補助金 学術変革領域研究(A) 編集:石本志高

CTGGAGAATCCCGGTCTGCAGGCCGCTCAATTGGTCGTAGACAGCTCTGGAGAATCCCGGTCTGCAGGCCGCTCAATTGG

DNA の物性から理解するゲノムモダリティ

(秋田県立大学 システム科学技術学部 機械工学科)

News Letter 05

高田彰二(京都大学 大学院理学研究科)

発行:西山朋子(京都大学 大学院理学研究科)

HP: https://www.genome-modality.com

