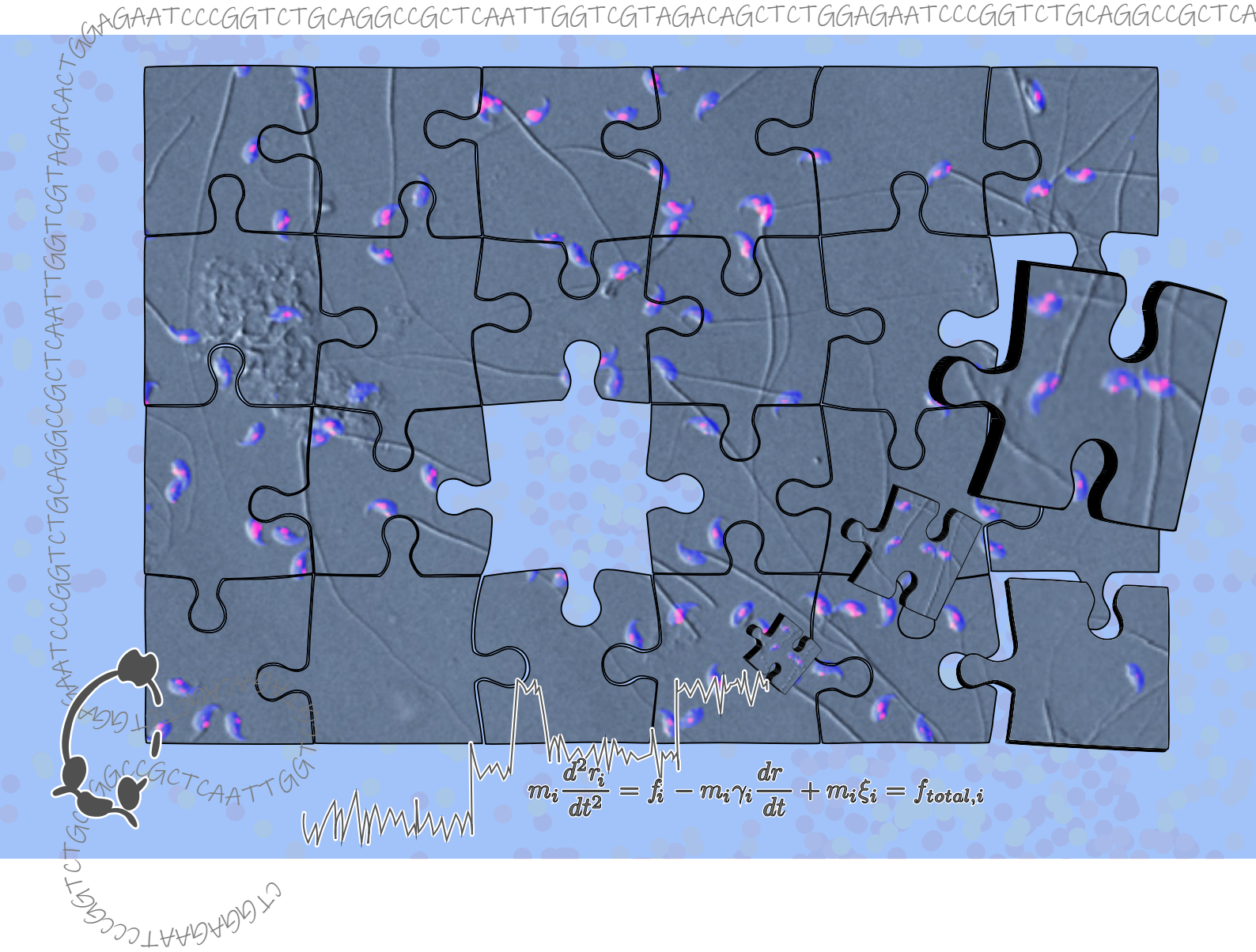
文部科学省科学研究費補助金 学術変革領域研究 (A) 令和 2 年度 - 令和 6 年度

DNA の物性から理解するゲノムモダリティ

News Letter



Contents

1 成果報告
2 会議参加レポート
3 研究室紹介
4 SMC こぼればなし（その 5）
5 お知らせ

06
2024 July

1　成果紹介

生化学的再構成：姉妹染色分体間接着の形成機構

(公募研究班) 村山泰斗 (国立遺伝学研究所)

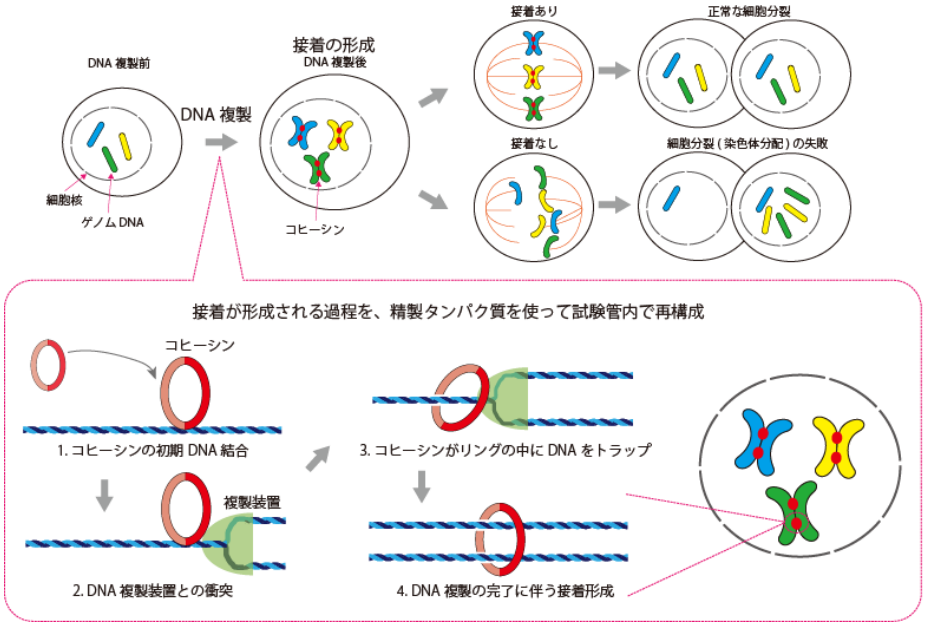
論文： *Yasuto Murayama, Shizuko Endo, Yumiko Kurokawa, Ayako Kurita, Sanae Iwasaki, Hiroyuki Araki "Coordination of cohesin and DNA replication observed with purified proteins", Nature, 626, 653-660, 2024. DOI: 10.1038/s41586-023-07003-6

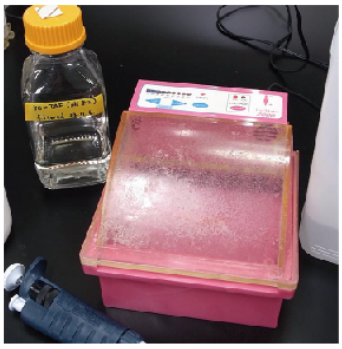
本研究は、姉妹染色分体間接着と呼ばれる構造体を形成する分子機構について、この過程を生化学的に再構成して解析したものである。DNA 複製を経てできる 2 本の染色体 (姉妹染色分体) は、コヒーシンにより束ねられ、細胞分裂の時まで離れずに接着している。この姉妹染色分体間接着は、張力起点となることで分配装置である紡錘体と染色体との二極性結合を担保し、正確な染色体分配を保証する。コヒーシンは本領域の中心的な研究対象である SMC 複合体の一種で、環状構造をもつ ATPase 複合体である。この複合体は分子リングとして機能し、リング内に DNA を通すトポロジカル結合を介して、2 本の複製 DNA 鎖を束ね、接着を形成すると考えられている。コヒーシンは制御因子ローダー複合体によってクロマチンにリクルートされ、DNA 複製が進行する時に接着を形成することは長年知られていた。しかし、DNA 複製の最中にどのような分子機構で接着が形成されるかは不明な点が多かった。

本研究では、出芽酵母のコヒーシンと DNA 複製因子を精製し、DNA 複製に対するコヒーシンの応答を試験管内で再構成することで、接着形成につながる生化学的特性を調べることにした。実験の概要は、コヒーシンを入れた状態で DNA 複製反応を行い、その後コヒーシンを精製して、これに結合している DNA 複製産物をアガロースゲル電気泳動して検出する、というものである。条件を変更して、ひたすら同じような実験を繰り返した。その結果、リング内に DNA を通すトポロジカル結合をしている状態であれば、コヒーシンは DNA から外れることなく複製の全過程が終了することがわかった。また、複製産物を詳細に調べたところ、コヒーシンは DNA 複製により生じる 2 本の姉妹 DNA を同時に結合していることが示唆された。また、接着形成因子として知られる複製装置に結合するタンパク質が、DNA 複製が起こる時のみ、コヒーシンのトポロジカル結合を促進することも判明した。以上の結果から、1) コヒーシンは、ローダーと共にホロ複合体を形成し DNA に初期結合する、2) DNA 上でコヒーシンは複製装置と衝突、この時に接着形成因子と相互作用を介して、初期結合からトポロジカル結合への変換が起こる、3) トポロジカル結合により DNA から外れることなく複製が完了し、コヒーシンは姉妹 DNA を束ねることで接着が形成される、という接着形成モデルを提唱した。

本研究により、コヒーシンのトポロジカル結合が接着形成の必要要素であり、接着形成因子の働きの一つは DNA 複製中に、この特殊な DNA 結合を制御すること、という分子機構が見えてきた。トポロジカル

結合した状態で、どのように DNA 複製が完了するのか、また接着形成因子がコヒーシンのトポロジカル結合をどのように促進するのか、は今後の重要な課題である。この再構成系を発展させていくことで、コヒーシンの生化学的特性という視点から、接着形成のメカニズムが更に詳細に明らかになっていくことが期待される。





ヒストンのアセチル化情報が自己増殖する仕組み

（公募研究班）梅原崇史（理研 BDR）

論文： Masaki Kikuchi, Satoshi Morita, Masatoshi Wakamori, Shin Sato, Tomomi Uchikubo-Kamo, Takehiro Suzuki, Naoshi Dohmae, Mikako Shirouzu, Takashi Umehara*, “Epigenetic mechanisms to propagate histone acetylation by p300/CBP”, Nat. Commun., 14, 4103, DOI: 10.1038/s41467-023-39735-4

ヒストンの翻訳後修飾に関する疑問の一つは、それが遺伝子転写のエピジェネティックな原因なのか？という点です。この答えは修飾ごとに異なる可能性がありますが、遺伝子転写の活性化と高い相関があるヒストンのリシン残基のアセチル化の場合はどうでしょうか。ヒストンのアセチル化が遺伝子発現をエピジェネティックに導く原因であるとすれば、親細胞のクロマチンがあらかじめ持つヒストンのアセチル化情報を殖やし、それを娘細胞に受け継ぐ「情報の自己増殖の仕組み」があるはずです。つまり、細胞が DNA 複製の段階で塩基配列情報を正確に読み取ってそれを倍増させるように、DNA 複製周辺の段階でクロマチンのヒストンのアセチル化情報を正確に読み取ってそれを殖やす仕組みがあるはずです。

この疑問を解くために、本研究ではヒストンアセチル化酵素の p300/CBP に着目しました p300/CBP はヒストンテイルをアセチル化するだけでなく、ブロモドメインと呼ばれるドメインを介してアセチル化ヒストンテイルに結合できる特徴があります。つまり、p300/CBP は潜在的にヒストンのアセチル化を「読

み書き」できるわけです。低温電子顕微鏡を用いて、あらかじめヒストン H4 テイルをアセチル化したヌクレオソームに対して p300/CBP がどのように結合するかを調べました。その結果、p300/CBP はヒストン H4 の N 末端テイルのアセチル化状態を認識し（読み）、同じヌクレオソーム中の H2B や H3 の N 末端テイルをアセチル化する（書く）ことがわかりました（図 1 左）。これは、ヌクレオソーム中のヒストンの翻訳後修飾の情報が酵素を介して自己増殖する仕組みを示す初めての構造です。

ヌクレオソーム中のヒストンテイルのアセチル化が p300 によって読み書きされる方向性を調べた結果、その方向性は 2 種類に分類されました。すなわち、H4 テイルと H3 テイル間では双方向にアセチル化が読み書きされる一方、H4 テイルまたは H3 テイルから H2B テイルには前者から後者に一方向に読み書きされました（図 1 右）。さらに、ヒストンテイルのアセチル化がヌクレオソームの熱安定性に与える影響を調べたところ、H2B テイルのアセチル化はヌクレオソームから H2A-H2B 二量体を選択的に解離させました。これらの結果から、ヒストンの H3 または H4 テイルのアセチル化情報は p300/CBP によって H2B テイルに「転写」され、それによってヌクレオソームから H2A-H2B 二量体が剥がれやすくなるため、転写因子と結合した p300/CBP が接触する遺伝子が特異的に転写されることが示唆されました。

これらの結果から、ヒストンのアセチル化がどのように自己増殖し、遺伝子転写を活性化するのかを簡潔に説明するモデル（エピセントラル・モデル）が浮上しました（図 2）。このモデルでは、H3-H4 四量体と H2A-H2B 二量体のアセチル化はそれぞれ異なる役割を持ちます。DNA が遺伝情報の記憶装置であるのと同様に、p300/CBP は H3-H4 四量体内のヒストンアセチル化を複製し、アセチル化された H3-H4 四量体は後成遺伝情報の記憶装置として永続します。また、RNA が DNA 遺伝情報の処理装置の役割を担うのと同様に、p300/CBP は H3-H4 四量体から H2B-H2A 二量体にアセチル化を転写し、アセチル化された H2B-H2A 二量体は自らがヌクレオソームから離脱して特定の遺伝子を転写しやすくすることで、後成遺伝情報の処理装置の役割を担います。すなわち、ヌクレオソームが後成遺伝情報を受け継ぐ H3-H4 四量体とその情報を発現する H2A-H2B 二量体をあわせ持つ点が真核生物の遺伝子転写活性化機構の本質と考えられます。一つのヌクレオソーム中のリシン残基のアセチル化は、それがどのヒストンにあるかに依存して、後成遺伝情報の継承と発現の二重性を持つようです。

H2B はクロマチンを可視化するために蛍光タグを付加されるなど、コアヒストンの中ではこれまで最も要らない子の扱いを受けてきました。ヒストンテイルの配列が種間で最も保存されていない点がその大きな理由かもしれませんが、H2B テイルには複数の KK 配列がヒトから酵母まで保存されており、この配列がアセチル化を受けることがヒストンアセチル化の情報の流れの一方向性や転写活性化における H2B の自己犠牲的な機能発揮に重要であるようです。ヌクレオソームは人智を越えた無駄のないつくりになっているのかもしれません。

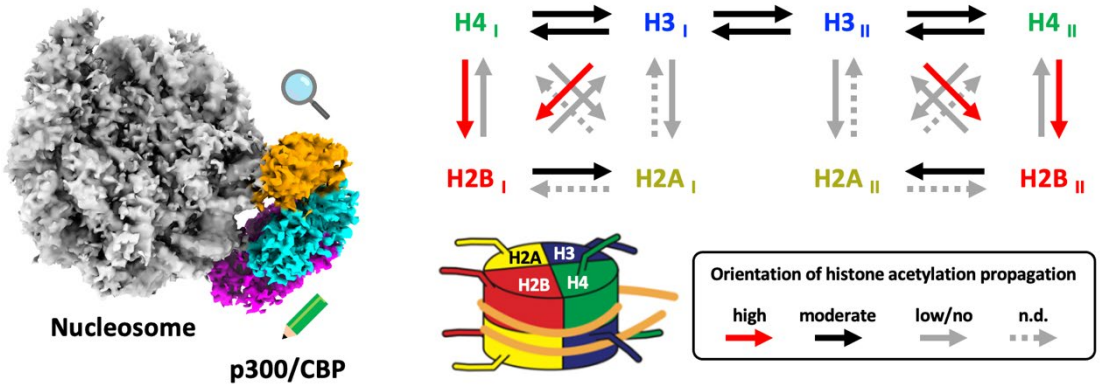


図 1　p300/CBP がヒストンのアセチル化を読み書きする仕組み

（左）　p300 とヌクレオソームの複合体のクライオ電子顕微鏡構造。p300 はリシンアセチル化の認識を担うブロモドメイン（オレンジ）とリシンアセチル化の付加を担うアセチル化酵素ドメイン（マジェンタ）を介してヌクレオソーム（灰色）に結合する。p300 においてブロモドメインとアセチル化酵素ドメインをつなぐ領域を水色で示す。（右）　ヌクレオソーム中で p300 がヒストンテイルのアセチル化を読み書きする方向性。ヌクレオソーム中のヒストンテイルにあらかじめアセチル化がある場合に p300 がどのヒストンテイルにアセチル化を伝播するかを矢印で示している。ヒストンアセチル化の情報の流れは H4 テイルと H3 テイル間では双方向性（黒矢印）であるのに対し、H4 テイルまたは H3 テイルから H2B テイルには強い一方向性（赤矢印）が見られる。

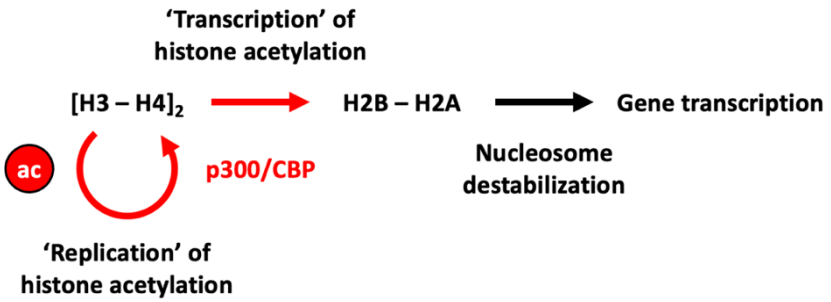


図 2 ヒストンのアセチル化を介した遺伝子転写活性化モデル

矢印は生命情報の流れを示し、ヒストンアセチル化の情報は赤色で示す。特定の DNA 結合性転写因子に結合した p300/CBP は自身が接触できるクロマチンのうち、H3-H4 四量体がアセチル化されたヌクレオソームに対してヒストンのアセチル化を複製し、ヒストンアセチル化の情報を娘細胞に継承する。同時に、同じヌクレオソームの H2B-H2A 二量体にアセチル化を転写してヌクレオソームを不安定化させ、H2B-H2A 二量体の解離を促進する。RNA ポリメラーゼ II は、この不安定化されたヌクレオソームが存在する遺伝子を特異的に転写して H2B-H2A 二量体を交換する。この仕組みによってヒストンアセチル化の情報が発現・消去される。

ヒストン修飾の位置を端から数える仕組み

(公募研究班) 梅原崇史（理研 BDR）

論文： Masaki Kikuchi, Shohei Takase, Tsuyoshi Konuma, Kota Noritsugu, Saaya Sekine, Takahisa Ikegami, Akihiro Ito, and Takashi Umehara*, “GAS41 promotes H2A.Z deposition through recognition of the N terminus of histone H3 by the YEATS domain”, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 120(43):e2304103120 (2023)
DOI: 10.1073/pnas.2304103120

ヒストンの N 末端テイルのアセチル化については、ヒストン H3 の N 末端から 27 番目のリシン残基のアセチル化（H3K27ac）が盛んに研究されてきています。H3K27ac は BRD4 などのブロモドメイン含有タンパク質が直接結合する標的と議論されることがありますが、これは生化学的には不思議です。なぜなら H3K27ac の直前にはアルギニン（R26）残基があり、ブロモドメインはアセチルリシンの隣にアルギニンのような長い側鎖の残基を持つリガンドを許容しないためです。このことは H3K9ac（直前の残基は R8）の認識についても当てはまります。

H3K27ac や H3K9ac はブロモドメイン含有タンパク質ではなく、YEATS（Yaf9-ENL-AF9-Taf14-Sas5）ドメインと呼ばれる別のドメインによって認識されます。ブロモドメインとは異なり、YEATS ドメインはアセチル化やアシル化修飾を受けたリシン残基とその直前のアルギニン残基を認識する仕組みを備えています。YEATS ドメインを持つタンパク質はヒトに 4 種類存在しますが、そのうちの一つにヒトから酵母まで進化的に保存された GAS41（Glioma-amplified sequence 41）/Yaf9 と呼ばれるタンパク質があります。GAS41/Yaf9 は SRCAP と呼ばれる複合体に存在して H3K14ac を認識し、それによって SRCAP 複合体が特定の遺伝子プロモーターのヒストン H2A を H2A.Z に交換して遺伝子転写を促進します。しかし、H3K14ac の隣接配列には H3K27ac や H3K9ac の隣接配列で見られるアルギニン残基が存在しないため、GAS41 がどのような仕組みで K14ac を持つ H3 テイルを認識するのか不明でした。

本研究では、GAS41 の YEATS ドメインが、従来から知られている芳香族ケージと呼ばれるアセチルリシンを認識するポケットだけでなく、H3 テイルの N 末端を認識する別のポケットを用いてヒストン H3 の K14ac を認識する仕組みを明らかにしました（図 1）。今回見出した H3 テイルの N 末端認識ポケットは GAS41 以外の 3 種類のヒト YEATS ドメイン含有タンパク質には存在せず、唯一 GAS41 のみに存在します。X 線と NMR を用いた構造解析から、GAS41 の YEATS ドメインはこのポケットを駆使して H3 テイルの最末端を認識し、H3 テイル中のアセチルリシンの位置を N 末端から数えることで、隣接アルギニン残基を持たない H3K14ac の位置を認識することがわかりました。

H3K14ac は、SRCAP 複合体による H2A から H2A.Z への交換反応を促進するだけでなく、近傍の H3K18ac と組みあわさると、p300/CBP がブロモドメインを介してヌクレオソームに結合できるようになります。p300/CBP はこの H3K14ac を含むアセチル化情報を認識して親クロマチンのヒストンのアセチル化情報を殖やし、それを娘細胞に伝播する可能性が前記の研究によって示唆されました。現在のとこ

ろ、H3K14ac には H3K27ac ほど注目が集まっていない状況と思われますが、多様なリーダードメインによって精密に認識される H3K14ac は、多岐にわたるクロマチン制御ネットワークの根幹を担うヒストン修飾かもしれません。

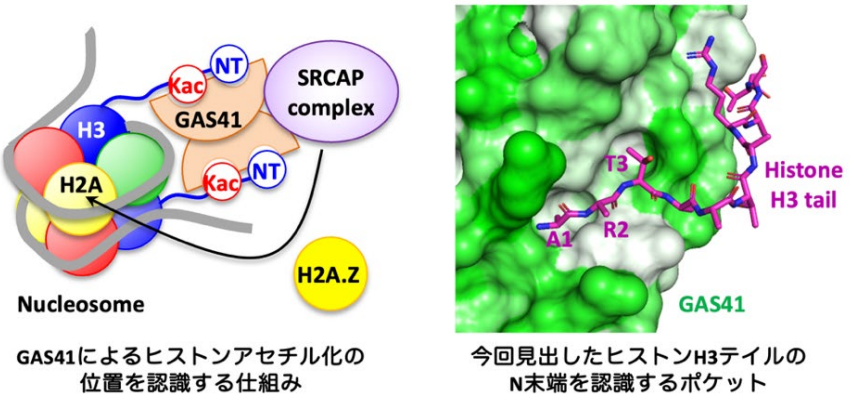


図 1: GAS41 がエピゲノム修飾の位置を端から数える仕組み
（左）GAS41 によるヌクレオソーム認識の仕組みを示す。GAS41 は SRCAP 複合体の構成タンパク質であり、ヒストン H3 の N 末端（NT で示す）と H3K14ac（Kac で示す）を同時に認識する。これにより、GAS41 を含む SRCAP 複合体はヌクレオソームの H3K14 のアセチル化状態を認識し、そのヌクレオソームにヒストン H2A.Z を導入して転写反応を活性化すると考えられる。（右）今回見いだした GAS41 の H3 テイル認識ポケットの構造を示す。

“ねじれ”変形を伴うループ押し出し機構の安定なシミュレーション手法の構築

(公募研究班)　横田　宏（京大・人環）

論文: H. Yokota* and M. Tachikawa, “Simulation study on “ torsion ” and local structure of chromosome: Loop structure via torsion-adding loop extrusion”, Journal of Advanced Simulation in Science and Engineering, 11, 54-72 (2024).

“ねじれ”や曲げ変形が関わる DNA のダイナミクスを考える上で、“ねじれ”のトポロジーは重要な役割を果たす。“ねじれ”とは鎖の中心軸回りのねじれである twist と鎖の中心軸自体のねじれである writhe とで記述される。切断されず、端点が固定された鎖(円環も含む)においては、twist の巻き数 (Tw)と writhe の巻き数 (Wr)の和であるリンキングナンバー (Lk)が保存量 (トポロジカル不変量)として働く。一般に、保存量の有無でダイナミクスの様相は異なるため、 “ねじれ”が関わるダイナミクスにおいても、Lk の保存/非保存に応じて現れる運動モードが異なる。本研究では、トポロジー保存の下で、 “ねじれ”変形と曲げ変形とを同時に課すシミュレーションモデルを構築した。

染色体凝縮におけるコンデンシンのループ押し出し活性[1]は、DNA やクロマチンに曲げ変形を課すことでループを作る機能と理解できる。また、コンデンシンのもう一つの機能として、DNA に対するスー

パーコイリング活性が知られている[2]が、これは“ねじれ”変形に対応する。これらの曲げ変形と“ねじれ”変形とが共同的に働き、染色体の凝縮に寄与すると期待されるが、これらの変形を同時に取り入れたシミュレーション研究は報告されていない。この原因の一つとして、曲げ変形と“ねじれ”変形とを同時に課すシミュレーションには、精密なパラメータチューニングが必要であるという技術的な困難が挙げられる。パラメータチューニングなしに曲げと“ねじれ”変形とを同時に課すと、モデル鎖（モデル DNA)のコンフォメーションが不連続に変化しうる。これは、意図しないモデル鎖の切断が生じたことを意味し、“ねじれ”の力学やトポロジーを考える上では適切ではない。

本研究では、“ねじれ”変形を取り入れたループ形成の安定したシミュレーションモデルを構築し、どのようなループが生成されるかを調べた。我々は排除体積を持つビーズと排除体積のないダミー粒子とで構成された梯子型のモデル高分子を構築した（図 1(A))。この鎖の端点を固定した状態で、ループ押し出しと twist 変形とを同時に課した（twist-adding loop extrusion)。ここでは、片側ループ押し出し[3]を課しながら、押し出している方のダミーを傾けることで、ループを押し出しながら twist 変形を課した（図 1(B))。その結果、図 1(C)に示す通り、twist-adding loop extrusion によって、コンデンシン周りで supercoil が生成されていることが確認できる。また、構造変化のダイナミクスにおけるトポロジーに着目すると、鎖全体の Lk は保存されたままである一方で、ループ内 Lk はループ形成中に変化している(図 1 (D))。これは、意図しないモデル鎖切断が生じることなく（トポロジーが保存されたまま)、曲げ変形と“ねじれ”変形とを同時に課すことのできる安定なシミュレーションモデルを構築したことを意味する。今回構築したモデルは、トポロジー保存の下での DNA の運動モードの解明につながると期待される。

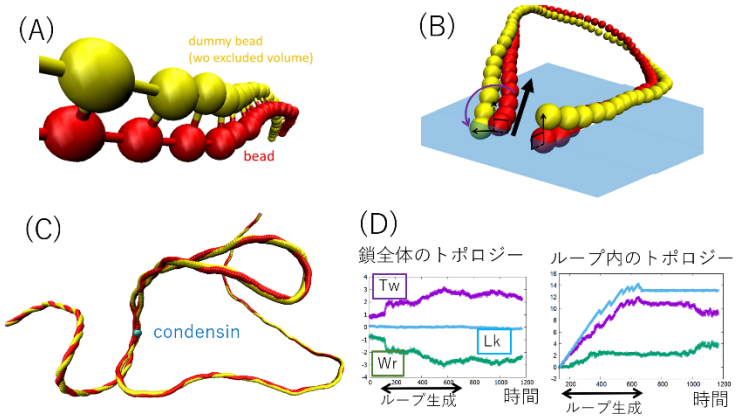


図 1 (A) 梯子型モデル高分子の模式図。赤い粒子が排除体積を持つビーズであり黄色い粒子が排除体積を持たないダミー粒子である。(B) 片側ループ押し出し（太黒矢印)と twist 変形（紫矢印)の模式図。(C) 端点を固定した状態でのループ生成後のスナップショット。青い粒子がコンデンシンを表す。(D) 鎖全体とループ内の Tw (紫), Wr (緑), Lk(水色)の時間発展。

[1] M. Ganji et al., Science 360,102 (2018).
[2] K. Kimura and T. Hirano, Cell 90, 625 (1997).
[3] E. J. Banigan et al., eLife 9 e53558 (2020).

2　会議参加レポート

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　A1-1 山本　哲也（北大・ICReDD）

第 61 回日本生物物理学会年会の第一日目 11/14（火）に、ゲノムモダリティ共催のシンポジウム「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」が開催されました。シンポジウムでは、山内仁喬さん（京大）によって、SMC タンパク質のモータ活性の原理を明らかにする分子動力学シミュレーションの結果が紹介された後、黒川裕美子さん（遺伝研）によって、コヒーシン動態の AFM 観察の結果が紹介されました。藤城新さん（京大）によって、コヒーシンのダイマー化が障害物を越えて TAD を形成する機構であるというアイデアとシミュレーションによる実証例が紹介された後、南克彦さん（遺伝研）によって、``ユークロマチン”と``ヘテロクロマチン”の区別だけでなく、複製タイミングに依存して４通りのクロマチンダイナミクスがあるという興味深い結果が紹介されました。さらに、瀧ノ上正浩さん（東工大）によって、dsDNA の形成する液滴の制御性や論理回路への応用、dsRNA も相分離液滴を形成し、その安定性・形状が dsDNA の相分離液滴とは非常に異なるということを示す実験が報告されました。木下和久さん（理研）によって、コンデンシン－コンデンシン引力相互作用とループ間斥力相互作用のバランスは、コンデンシンの kleisin サブユニットによって制御されていて、分裂期染色体の形成に重要な役割を果たすことを示す実験が紹介され、山本（北大・ICReDD）は、木下さんが発見された bean の理論化の試みについてご報告させていただきました。聴衆の数も予想よりはるかに多く、いずれの講演も非常に活発な議論が行われたことから、ゲノムモダリティ分野が注目を集めていることを実感しました。最後に、シンポジウムでご発表頂いた講演者の皆様方と活発に議論をしてくださった聴衆の皆様方、一緒にオーガナイズしてくださった前島さんに御礼申し上げます。

第 4 回 有性生殖研究会　（公募研究班）　原 裕貴（山口大学・創成）

2024 年 3 月 8–9 日に第 4 回 有性生殖研究会「未来へ向けた生殖研究」に参加致しました。この研究会は、岡田由紀さん（本領域計画研究班・東京大学）、山中総一郎さん（東京大学）、中馬新一郎さん（京都大学）がオーガナイザーを務められ、東京大学農学部中島薫一郎記念ホールでの現地参加とオンライン参加のハイブリッド形式で開催されました。この研究会は、生殖細胞の成り立ちやはたらきについて議論することを目的としており、今回の第 4 回では、特に人工授精や生殖細胞の培養技術などの生殖工学に関連する発表が多く含まれていたことが印象的でした。参加者は現地・オンライン合計約 200 名で、この研究会では、口頭発表 25 件、ショートトーク 20 件、ポスター発表 32 件、さらに研究会最後に発表者を交えた「生殖研究のこれから」を考えるパネルディスカッションを通して、活発な議論が行われました。私

は現在、受精後の胚発生をターゲットとした研究を進めておりますが、大学院修士課程までは配偶子形成の研究を行っておりました。今回の研究会に参加し 10 数年ぶりに“本流”の生殖研究に触れ、特に生殖細胞の体外培養実験系の発展に驚きを隠せませんでした。このような培養技術の革新とゲノム構造の解析技術が融合することで、生殖細胞におけるクロマチン制御の仕組みと機能の理解が今後さらに進展することを確信いたしました。第 5 回有性生殖研究会の開催も決定していますので、生殖細胞に少しでも興味がある方は、是非とも参加をご検討ください。

RIKEN International Symposium on Nuclear Structure and Function 2024

A2-1 日比野　佳代（国立遺伝学研究所）・（公募研究班）　竹俣　直道（京大工）

2024 年の 3 月 12-13 日にゲノムモダリティ共催で開かれた RIKEN International Symposium on Nuclear Structure and Function 2024（理化学研究所・鈴木梅太郎記念ホール）に参加してまいりました。本シンポジウムには Ulrike Kutay 博士（ETH, Switzerland)、Valérie Doye 博士（Institut Jacques Monod, France)、米田悦啓博士（阪大微研）ら国内外の招待演者を含む 100 名以上が参加し、真核細胞を真核細胞たらしめる核構造について核輸送、核膜、クロマチンといったトピックのもと 13 演題の口頭発表と 38 演題のポスター発表がなされ、熱い議論が交わされました。本領域からは平野先生、西山先生、そして会の世話人でもある前島先生、アドバイザーの眞貝先生が招待演者として参加し、領域の最新成果について講演を行いました。また、plenary lecture では核輸送分野の世界的な研究者であり、2023 年度で理研を退職される今本尚子先生がご講演され、本分野の歴史について最新の研究成果も交えながら発表されました。夜の交流会では、米田先生、今本先生が過酷競争の中で発見された Importin や今本先生が独自に見出した Hikeshi をモチーフにした記念品が贈呈され、それを受けた今本先生のスピーチや国内外の著名な研究者との意見交換が行われました。本シンポジウムの直後にゲノムモダリティの若手の会が開かれたこともあり、シンポジウムには学生を含む多くの若手研究者が参加していましたが、今本先生のお話や国内外の著名研究者との意見交換はこのような若手の方々にとって大いに刺激になるものだったと思います。また、本シンポジウムでは若手の方々がハイレベルな質問やポスター発表をされていたのが個人的に印象に残りました。

私自身は原核生物、つまり核を持たない生物であるアーキアを研究していますが、アーキアがもつ始原的なクロマチン様構造についてのポスター発表を行わせていただきました。本シンポジウムの主役である今本先生をはじめとして様々な方と議論する機会をいただけて大変勉強になりました。

写真提供：*小迫先生　（徳島大学），日比野

3　研究室紹介

A1-1 高田彰二（京大・生物物理）

私たちの研究室は、理学研究科生物科学専攻の中の生物物理学系に所属しています（領域代表の西山研究室も同じ所属で、私たちの一つ上の階です）。研究室は、私・高田、寺川剛准教授、Giovanni Brandani 特定講師、および本ゲノムモダリティの研究に従事しているポスドクの山内仁喬博士の４名のスタッフと、約 10 名の大学院生、数名の学部生からなっています。

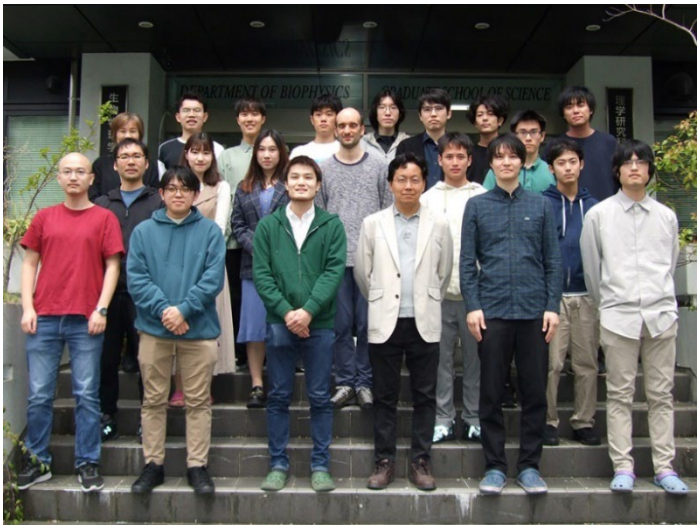
「分子レベルの物理的な原理から生命現象を理解することを目指す」というやや抽象的な目標で、3 名の教員がそれぞれの研究課題を追求しながら、必要に応じてお互いに共同・連携する、というくらいの体制で研究室が運営されています。Brandani さんと私はドライ専門、寺川さんはウェットとドライの二刀流で研究しています。学生さんは、自分の興味に応じて研究テーマを決め、またドライ専門、ウェット専門、ウェット・ドライ二刀流の中から好きなスタイルで研究を行っています。

研究テーマの中心は、クロマチン構造、転写制御、DNA 複製・修復などの分子機構研究です。ゲノムモダリティ領域関連では、SMC タンパク質の DNA ループ押出に関する分子動力学シミュレーション研究 [1)]、クロマチン構造動態のマルチスケールシミュレーション研究 [2)]、エンハンサ・プロモータコミュニケーシ

ョンの分子機構研究などを行っています。寺川グループでは最近、DNA 複製時のエピゲノム情報の継承機構について論文をまとめました[3)]。

理論・シミュレーション研究は個人戦を基本としていますので、研究室の中心的課題とは離れる研究も、個々の学生さんの興味に沿って、いろいろ進められています。生体膜のシミュレーション研究、いろんなモータータンパク質の作動原理研究、シナプス可塑性の分子機構研究などがそのような例です。結果的に、一人の学生さんが始めた個人戦からチームが生まれ、やがて研究室の大きな研究課題になっていったということもありました。私としては、それを楽しみながら見守る、ということをモットーにしています。

研究室では、研究セミナーと論文紹介セミナーを、それぞれ週一回行っています。大学院生以上は英語で発表し、英語で質問することになっています。初めて英語で発表するときはとてもたどたどしく話している学生さんが多いのですが、2 年くらいすると上手に話しているなあと思っています。かなり昔（20 世紀末の話！）の話ですが、当時分子研の諸熊先生のグループがセミナー（英語だった）で使っていたルールを取り入れて、「大学院生は一日のセミナー中で少なくとも一回は発言しなければならない」というルールにしています。背中を押されるような感じで、何か無理やりでも質問することで、抵抗感をなくしていければ、と考えています。



研究室のメンバー

1) Yamauchi, M., Brandani, G.B., Terakawa, T., Takada, S. (2024) bioRxiv https://doi.org/10.1101/2024.04.29.591782
2) Brandani, G.B.*, Gu, C., Gopi, S., Takada, S. (2024) PNAS Nexus 3, 226. https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgae226
3) Nagae, F., Murayama, Y., Terakawa, T.* (2024) bioRxiv https://doi.org/10.1101/2024.03.07.583824

4　SMC こぼればなし（その 5）

バクテリアのコンデンシンの話　　A02-3 平野 達也

SMC の一次構造もわかっていなかった 1991 年、一報の論文が発表されました。大腸菌の染色体（核様体）分離に関わる mukB 遺伝子クローニングの報告です（Niki et al., 1991）。そこから推測される MukB

タンパク質は、N 末の ATP 結合部位と長いコイルドコイルから構成される、そう、まさにモーター様の一次構造をもっていました。しかし、この論文発表当時は MukB は核様体の構造を直接制御するタンパク質であるとは考えられていませんでした。大腸菌の中にも核様体の分離を支えるレール（真核細胞のスピンドルに相当する構造）が存在し、MukB は核様体を抱えてそのレールの上を走る細胞骨格モータータンパク質ではないかと考えられていたのです。この論文の筆頭著者は、私の京大大学院時代の同級生の仁木宏典さん（現・遺伝研）。MukB がその後私の仕事と深い関係を持つことになろうとは、当時の私には全く想像できませんでした。

一方、1993 年の出芽酵母 SMC1 の論文には類似の配列がマイコプラズマにも見出されることが報告されていました（Strunnikov et al., 1993）。もしかしたら SMC は真核生物だけではなく広く原核生物にも保存されているのではないか？もしそうなら大腸菌も持っているのではないか？誰もがそう考えました。しかし、時は「前ゲノム」の時代。大腸菌のゲノム配列も報告されていません。大腸菌のゲノムプロジェクトを推進している研究者に連絡をとって SMC は見つからないか、見つかったら教えて欲しい、と依頼したことを記憶しています。1997 年になってようやく報告された大腸菌のゲノムには、結局 smc 遺伝子は見つかりませんでした（Blattner et al., 1997）。一方、枯草菌ゲノムには簡単に smc 遺伝子が見つかり（Kunst et al., 1997; Oguro et al., 1996）、1998 年 7 月にはその遺伝解析が報告されました（Britton et al., 1998; Moriya et al., 1998）。枯草菌 smc 変異の表現型は大腸菌 mukB 変異の表現型とよく似ていることから、SMC と MukB がよく似た生体内機能（核様体の凝縮と分離）を果たしていることが明らかとなりました。しかし、一次構造レベルでは両者の類似性はとても低いのです。MukB が SMC のホモログであることを私自身がようやく納得したのは、同年 9 月、互いに酷似した両者の電顕像が報告されてからのことでした（Melby et al., 1998）。

いまいちど整理しておくと、多くの真正細菌（バクテリア）と古細菌（アーキア）は SMC を持っていますが、ガンマプロテオバクテリアと呼ばれる（大腸菌を含む）ごく一部の真正細菌は SMC の代わりに MukB を持ちます。これらの種では MukB が SMC の機能を代替しているらしいのです。細菌類全体を俯瞰したとき、大腸菌はむしろ少数派に属しているのです。

今では、SMC-ScpAB（SMC-ScpA-ScpB）や MukBEF（MukB-MukE-MukF）はともにバクテリア型コンデンシン複合体と呼ばれていますが、両者の構造や生化学活性には違いも見られます。さらに、Hi-C のヒートマップから推測される核様体の構造は枯草菌と大腸菌の間で大きく異なります（Lioy et al., 2018）。バクテリア型コンデンシンも真核細胞型コンデンシンと同様にループ押出し活性をもっていると考えている研究者が多いようですが、その点はまだ明らかにされていないことにも注意すべきです。

私たちはすべての生物に共通する普遍的な原理を見出そうとする誘惑に駆られがちです。私自身、コンデンシンはバクテリアにもアーキアにも保存されている重要な因子であると強調することがあります。しかし一方で、拙速な一般化には常に危険が伴うことを忘れてはいけません。生物学の面白味は普遍性と多様性の理解にあるといえますが、普遍性と多様性は本来対抗する概念です。私たち生物学者は両者の狭間で自分のサイエンスが目指すところを模索し続けていくしかありません。

参考文献

Blattner, F., Plunkett III, G., Bloch, C., Perna, N., Burland, V., Riley, M., Collado-Vides, J., Glasner, J., Rode, C., Mayhew, G., et al. (1997). The complete genome sequence of Escherichia coli K-12. Science 277, 1453-1474.

Britton, R.A., Lin, D.C., and Grossman, A.D. (1998). Characterization of a prokaryotic SMC protein involved in chromosome partitioning. Genes Dev. 12, 1254-1259.

Kunst, F., Ogasawara, N., Moszer, I., Albertini, A., Alloni, G., Azevedo, V., Bertero, M., Bessieres, P., Bolotin, A., Borchert, S., et al. (1997). The complete genome sequence of the gram-positive bacterium Bacillus subtilis. Nature 390, 249-256.

Lioy, V.S., Cournac, A., Marbouty, M., Duigou, S., Mozziconacci, J., Espéli, O., Boccard, F., and Koszul, R. (2018). Multiscale structuring of the E. coli chromosome by nucleoid-associated and condensin proteins. Cell 172, 771-783.e718. 10.1016/j.cell.2017.12.027.

Melby, T.E., Ciampaglio, C.N., Briscoe, G., and Erickson, H.P. (1998). The symmetrical structure of structural maintenance of chromosomes (SMC) and MukB proteins: long, antiparallel coiled coils, folded at a flexible hinge. J. Cell Biol. 142, 1595-1604.

Moriya, S., Tsujikawa, E., Hassan, A., Asai, K., Kodama, T., and Ogasawara, N. (1998). A Bacillus subtilis gene-encoding protein homologous to eukaryotic SMC motor protein is necessary for chromosome partition. Mol. Microbiol. 29, 179-187.

Niki, H., Jaffe, A., Imamura, R., Ogura, T., and Hiraga, S. (1991). The new gene mukB codes for a 177 kd protein with coiled-coil domains involved in chromosome partitioning of E. coli. EMBO J. 10, 183-193.

Oguro, A., Kakeshita, H., Takamatsu, H., Nakamura, K., and Yamane, K. (1996). The effect of Srb, a homologue of the mammalian SPR receptor alpha-subunit, on Bacillus subtilis growth and protein translocation. Gene 172, 17-24.

Strunnikov, A.V., Larionov, V.L., and Koshland, D. (1993). SMC1: an essential yeast gene encoding a putative head-rod-tail protein is required for nuclear division and defines a new ubiquitous protein family. J. Cell Biol. 123, 1635-1648.

「今まさに飛び立とうとするカワセミ」

（平野さん撮影：埼玉県朝霞市・黒目川・2024 年 3 月 20 日）

5　お知らせ

会議など

■第７回ゲノム生物物理学セミナー「SMC タンパク質とゲノム構造・機能」

開催日程：2024 年 8 月 30 日 15:30～

開催場所：オンライン

HP URL：https://genomebiophys.connpass.com/event/322434/

■SMC complexes: orchestrating diverse genome functions

開催日程：2024 年 10 月 15 日～18 日

（参加登録締め切り　8 月 31 日，アブストラクト締め切り　7 月 31 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/index.html

■The 12th 3R+3C International Symposium

開催日程：2024 年 11 月 18 日～22 日

開催場所：ACROS Fukuoka

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

■第 47 回日本分子生物学会年会

開催日程：2024 年 11 月 27 日～29 日

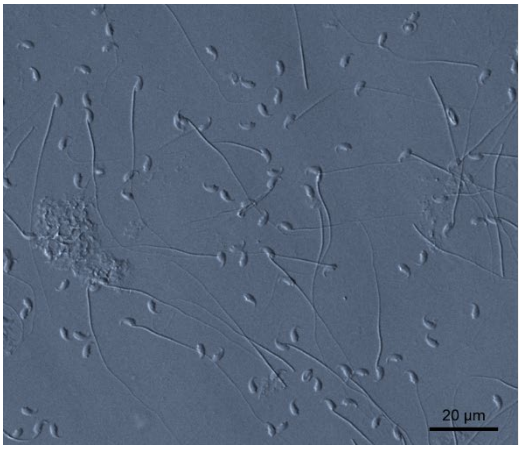
開催場所：福岡国際会議場マリンメッセ福岡

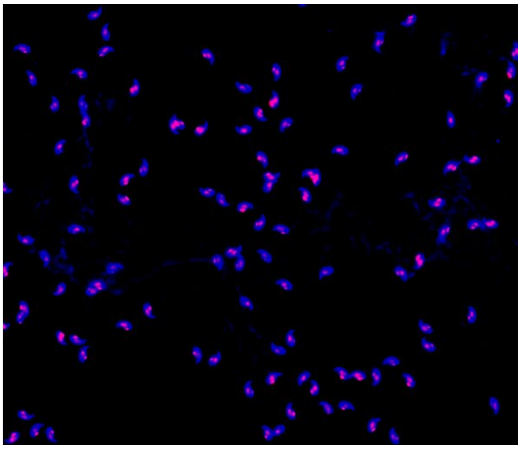
HP URL：https://www.aeplan.jp/mbsj2024/

その他連絡事項

■領域代表より

論文やアウトリーチ、受賞などされたら、西山宛に Slack でもメールでも構いませんので連絡ください。





表紙の画像は、左右の画像を重ね合わせて作成したものです

表紙画像提供：東京大学定量生命科学研究所　岡田研究室

Transgene で H3.3-mCherry を発現させたマウス精子（Makino et al., FCDV. 2014, Fujiwara, Hada, et al., Cytometory A, 2023). H3.3-mCherry は精子核内で 2 箇所に凝縮して局在します。これらはプロタミン置換から逃れたヒストンが多く残存する領域であると推察されます。これらはゲノムのどこに位置するのでしょうか？残存するヒストンに機能はあるのでしょうか？

＜ 編集後記 ＞

皆様のご協力のおかげで、ニューズレターの第六号を発行することができました。特に本号には、多くの公募研究班の方々に寄稿いただきました。この場を借りて謝辞を述べさせていただきます。（山本）

文部科学省科学研究費補助金 学術変革領域研究（A）
DNA の物性から理解するゲノムモダリティ
News Letter 06

編集：山本哲也（北海道大学化学反応創生研究拠点）
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