

「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」
平成 25 年度採択研究代表者

H29 年度
実績報告書

武田 洋幸

東京大学大学院理学系研究科
教授

DNA3 次元クロマチン動態の理解と予測

§ 1. 研究実施体制

(1) 武田グループ

- ① 研究代表者: 武田 洋幸 (東京大学大学院理学系研究科 教授)
- ② 研究項目
 - (1) 高解像度解析のための Hd-rR/HNI ハイブリッド F1 培養細胞 (fibroblast) の接触位置情報の取得
 - (2) Hd-rR/HNI ハイブリッド F1 の成体組織 (liver と brain) の接触位置情報の取得
 - (3) 初期胚 Hi-C データの解析と転写やエピジェネティック修飾への摂動実験

(2) 森下グループ

- ① 主たる共同研究者: 森下 真一 (東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授)
- ② 研究項目
 - (1) 1 細胞での 3 次元構造と空洞の動態を解析
 - (2) 2 近交系の F1 の相同染色体間の 3 次元構造の違いを分析
 - (3) セントロメアの配列組成と DNA メチル化パターンの関係を分析

§2. 研究実施の概要

I. クロマチン構造を予測する数理モデル（主に森下グループ）

- DNA3次元折り畳み構造の基本単位である loop domain と AB compartment が、初期胚から発生過程で徐々に生成されることを武田グループと観測した。このダイナミクスを理解するために loop domain (紐状の空洞) が時系列的に生成される動態を、CTCF やコヒーシンのタンパク質複合体を考慮に入れて数理モデル化後、実装し、シミュレーションにより実データと比較し、モデルを精緻化した。
- 2つの近交系(南日本集団、Hd-rR および北日本集団由来、HNI; 塩基変異率約 2.5%)の F1 から Hi-C データが得られ、F1 での各相同染色体の折り畳み構造の違いを染色体レベルおよび局所的構造変異領域で分析した。特に巨大トランスポゾン *Teratorn* 周辺のゲノム配列を整備し、F1 中の2つの相同染色体の折り畳み構造が挿入の有無でどのように変化するかを観察する準備をした。

II. 発生・再生過程における包括的エピゲノム情報、接触位置情報、遺伝子発現プロファイルの抽出（主に武田グループ）

- 相同染色体を区別した高次構造解析を行うために、Hd-rR/HNI ハイブリッド F1 から樹立した胚性 fibroblast および成体1個体由来の whole brain について in situ Hi-C を行い解析を行った。その結果、SNP を利用して相同染色体を分離した接触頻度マトリクスを作成することができた。

III. Epigenetic code の確立とクロマチン構造に寄与する DNA 領域(配列)の同定（武田グループおよび森下グループ）

- Epigenetic code、およびクロマチン構造の確立メカニズムを明らかにするためにメダカ初期胚において 3次元の接触情報を収集した結果、体細胞で見られる 3次元構造であるコンパートメントとループドメインが胚性ゲノム活性期以降に現れてくることが判明した(図)。
- 脊椎動物モデル生物では最長のメダカのセントロメア配列の分析を継続した。その結果、セントロメアは染色体の端より中心部分に存在する方が、進化速度が有意に速いことが初めて明らかとなり、中心部分に存在するセントロメアが種分化に関わっている可能性が示唆された (Ichikawa et al. *Nature Comm.* 2017)。

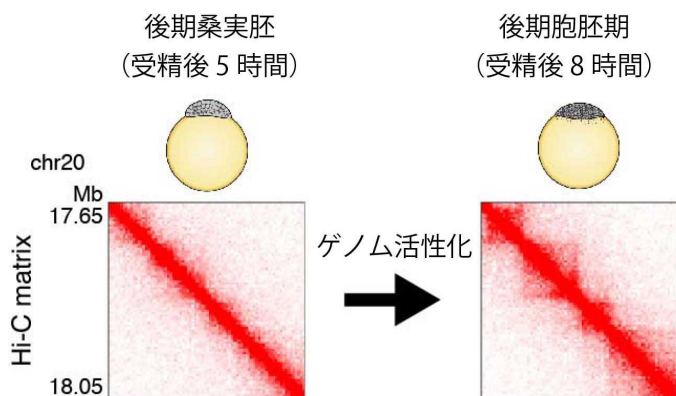


図 Hi-C により明らかになったゲノム構造の変化