

細胞の動的・高次構造体
2021 年度採択研究代表者

2022 年度
年次報告書

日比野 佳代

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所
助教

超解像・1 分子計測によるヒト染色体凝縮機構の解明

研究成果の概要

本研究では、ヒト染色体内のヌクレオソームおよび染色体凝縮関連タンパク質の局所動態や構造を超解像および1分子計測し、さらに、タンパク質の迅速分解除去法(AID法)を組み合わせ、凝縮関連タンパク質の凝縮における時空間的寄与に注目する。これにより染色体の凝縮・分離・維持を制御する分子機構を解明し、ゲノムDNAとタンパク質の自己組織化をつかさどる普遍的原理に迫ることを目的とする。

今年度は、1分子イメージングを基礎としたPALM/STORMを実現する1分子・超解像顕微鏡の構築とヌクレオソーム動態計測をおこなった。また、共同研究により、染色体の粗視化モデルを構築し、我々がイメージングで得た計測パラメータを組み込んで動態シミュレーションをおこなった。シミュレーションの結果は、「コンデンシンがヌクレオソームの動きを束縛し、染色体凝縮を進行させる」という我々が計測結果をもとに提案した仮説を支持するものであった。さらに興味深いことに、コンデンシン以外にも染色体凝縮に必須な束縛因子が存在することが予測された。

コンデンシン以外の束縛因子の候補として、分裂期に特有のヒストン脱アセチル化に注目した。ヒストン脱アセチル化を阻害する薬剤を用いてアセチル化を亢進させると、染色体は局所的に緩み、ヌクレオソームの束縛は減少した。次に、アセチル化の亢進と同時にAID法によるコンデンシン分解除去をおこなうと、ヌクレオソームの動きの束縛が解放され、染色体は脱凝縮した。

以上の結果をもとに、染色体凝縮は染色体軸に存在するコンデンシンによるヌクレオソームの束縛と脱アセチル化ヒストンが促進するヌクレオソーム間の相互作用による束縛が相乗的に働き、ヌクレオソームの動きを安定化して進行するという新しい機構を提案し、国内外の様々な学会や会議で広く発表し、議論を行った。