

令和元年度 共同研究報告書

研究区分	一般共同研究	
研究課題	ヘテロクロマチンボディー形成における ノンコーディング RNA の役割	
新規・継続の別	新規	
研究代表者	所属	大阪大学理学研究科生物科学専攻
	職名・氏名	教授・小布施 力史
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	大阪大学理学研究科生物科学専攻
	職名・氏名	特任助教・磯部 真也
	所属	大阪大学理学研究科生物科学専攻
	職名・氏名	修士2年・岩田 優吾
受け入れ教員	職名・氏名	教授・廣瀬 哲郎
概要 (100～150 字程度)	本研究では、ヘテロクロマチンの形成機序におけるノンコーディング RNA の役割を明らかにすることを目的とし、ヘテロクロマチンタンパク質 AHDC1 に着目した。本共同研究により、ncRNA が AHDC1 が持つクロマチン結合や液相分離などの性質と協調して、ヘテロクロマチンのボディー（核内構造体）形成制御に寄与していることが示唆された。	
研究目的 (300 字程度)	遺伝情報を担う DNA は、ヒストンをはじめとするタンパク質やノンコーディング RNA とともにクロマチンを形成し、核の中に収められている。ヘテロクロマチンは凝縮したクロマチン構造であり、セントロメアやテロメアの構築、転写制御に関与している。したがって、ヘテロクロマチンの破綻は、染色体の不安定化や、染色体に潜伏したウイルスなどの活性化を引き起こし、がんなどの疾患の原因になると考えられている。本研究では、ヘテロクロマチンの形成におけるノンコーディング RNA (ncRNA) の役割を明らかにすることを目的とした。	
研究内容・成果 (1000 字程度)	<p>廣瀬研では、これまで NEAT1 という ncRNA が、核内ボディーの一つであるパラスペックル形成の骨格因子として働いていることを明らかにした。また、NEAT1 ncRNA とパラスペックルタンパク質との相互作用による液相分離が、ボディー形成の構築原理の一つであることを提唱している。これら RNA 生体機能分野がもつ解析技術や知見は、小布施研が取り組んでいるヘテロクロマチンのボディー（核内構造体）の形成機序とその役割を解明するための重要な手がかりを提供することが期待され、共同研究に取り組んだ。</p> <p>本共同研究では、ヘテロクロマチンタンパク質 AHDC1 に着目した。AHDC1 は廣瀬らの解析によりパラスペックルの構成成分としても同定されている。興味深いことに、AHDC1 をマウスの NIH3T3 細胞で過剰発現させると、HP1 と共局在し、まるい形をしたヘテロ</p>	

	<p>クロマチンボディーであるクロモセーターが、ひも状の構造へと変形した。この変形活性は、二箇所ある HP1 結合配列の両方の変異(以下 AHDC1ΔHP1) によってなくなることから、AHDC1 が HP1 に結合することが変形活性に必須であることがわかった。また、AHDC1 の C 末端から 1026aa まで削ると、HP1 と結合するにも関わらず、変形活性がなくなることがわかった。このことから HP1 との結合以外に AHDC1 のクロモセーターへの働きかけに必要な要素の存在が示唆された。AHDC1 はクロモセーターと共局在するが、AHDC1ΔHP1 変異体はクロモセーターとは異なる、まるい構造体を核内に形成した。AHDC1ΔHP1 のこの構造体を形成する性質が変形活性に必要なもうひとつの要素ではないかと考えた。この AHDC1ΔHP1 が形成する構造体を live cell imaging で観察して見ると、液相-液相分離の特徴の一つである構造体同士が融合する様子が見られた。また、液相-液相分離の阻害剤として知られている 1,6-hexandiol を加えるとこの構造体が解消した。これらのことから AHDC1 が持つ HP1 結合活性と液相-液相分離を引き起こす活性の両方により、クロモセーターの物理化学的な性質が変化し、ひも状に変化したと考えている。クロモセーターは major satellite と呼ばれる繰り返し配列上に形成されており転写されている。この転写は AHDC1 の過剰発現により著しく促進され、ひも状のクロモセーター上に滞留(クラウド形成)した。このことから、クロモセーターにおいて、ncRNA がクロマチン結合や液相分離などの性質と協調して、ヘテロクロマチンボディーやその構築制御に寄与していることが示唆された。</p>
成果	<p><b>【学会報告】</b>  <u>小布施力史</u>「ヘテロクロマチンの構造と機能」第 13 回エピジェネティクス研究会年会。ランチョンセミナー。横浜。2019.5.29</p> <p><u>Obuse C.</u> “Elucidation of the structure and function of heterochromatin through HP1 binding proteins” 熊本大学。国際先端医学セミナー。2019.9.18</p> <p><u>Obuse C.</u> “Elucidation of the molecular basis of heterochromatin body formation” Chromosome Dynamics 2019, Basel, Switzerland. 2019.12.9</p> <p><b>【論文発表】</b> なし</p> <p><b>【新聞報道】</b> なし</p>