

【新学術領域研究（研究領域提案型）】 生物系



研究領域名 遺伝子制御の基盤となるクロマチンポテンシャル

東京工業大学・科学技術創成研究院・教授 **木村 宏** (きむら ひろし)

研究課題番号：18H05526 研究者番号：30241392

【本領域の目的】

多細胞生物で一つの個体を構成する全ての細胞は基本的に同一の DNA 塩基配列を持っていますが、個々の細胞で異なる遺伝子が発現することにより、異なる形質を持つようになります。遺伝子発現の制御は、発生・分化のみならず、ほとんど全ての生命現象の基盤であり、そのメカニズムの解明は生物学の最重要課題の一つであるといえます。

真核生物の細胞核 DNA はヒストンとともにヌクレオソーム構造を形成し、それが集まってクロマチンを形成しています。最近、遺伝子発現の制御にこのクロマチンの構造が重要であることがわかってきました。しかし、実際に生きた細胞の中でどのように遺伝子が制御されるのか、という問題はまだ未解明であり、国際的にも大きな課題として残されています。それは、生細胞でのクロマチン状態を計測する技術がほとんど無かったことによります。本領域では、独自に開発した計測技術を用いて、この問題に答えていきます。特に、クロマチンが潜在的に持つ遺伝子制御能力を「クロマチンポテンシャル」という新しい概念で捉えて、その実体を明らかにすることを目的としています(図1)。つまり、不活性状態や待機状態にあるクロマチンがどのように形成され、それらがどのように転写のされやすさを規定するのかということを実験的に明らかにすることで、遺伝子発現制御のメカニズムを理解していきます。

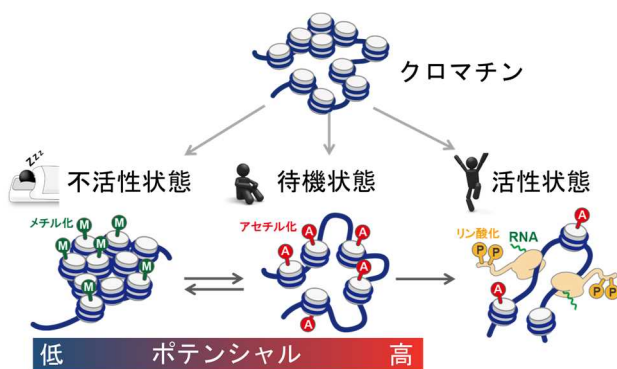


図1. クロマチンポテンシャルの概念図

【本領域の内容】

クロマチンの状態は様々な階層で制御されると考えられます。例えば、ヒストンの翻訳後修飾やバリエーション置換、凝縮状態、クロマチンドメインや核内コンパートメント、核内構造体との相互作用、あるいは、細胞核内の物理的要因などです(図2)。そこで、本領域ではそれぞれの階層における専門性と高度な解析技術を持つ研究者を結集して、研究を進めます。これらのクロマチン状態と転写との因果関係

を示す定量データが現在圧倒的に不足しているため、本領域では、計測を最も重視します。各階層でのクロマチン状態と転写の計測を行い、また、クロマチン構造の再構成や理論モデルの構築を行いながら、それぞれの階層の重要な因子の同定や転写制御への寄与度合いを明らかにしていきます。遺伝子発現が大規模に変化する初期胚発生や細胞分化に着目し、クロマチンポテンシャルの解明を目指します。

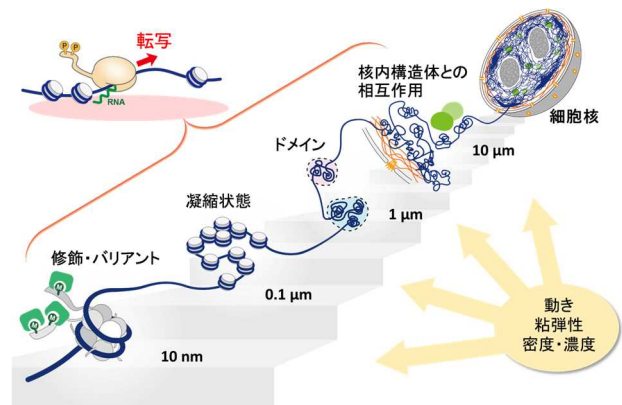


図2. クロマチンポテンシャルを規定する様々な階層

【期待される成果と意義】

クロマチンポテンシャルの実体解明により、クロマチン状態から発現が予測できるようになることを目指しています。これにより、遺伝子発現制御の普遍的メカニズムの理解に大きく貢献し、さらに、細胞運命の予測や人為的な遺伝子制御を介した分化や脱分化など細胞の自在な制御や設計に道を拓くことができると考えています。また、本研究による計測定量データは、学術的にも、発現制御の理論構築や細胞核のモデリングなどに貢献します。

【キーワード】

クロマチン：真核生物の細胞核の大部分を占める DNA、蛋白質、RNA などからなる高次複合体。主な成分は DNA とヒストン蛋白質。

【研究期間と研究経費】

平成 30 年度～34 年度
1,181,500 千円

【ホームページ等】

<http://www.nibb.ac.jp/potential/>
hkimura@bio.titech.ac.jp



Title of Project: Chromatin potential for gene regulation

Hiroshi Kimura
(Tokyo Institute of Technology, Institute of Innovative Research,
Professor)

Research Project Number : 18H05526 Researcher Number : 30241392

【Purpose of the Research Project】

In multicellular organisms, diverse cell phenotypes arise from identical genetic information in DNA. The diversity in phenotypes is achieved by differential gene expression in different cell types. Therefore, understanding the mechanism of gene regulation is one of the most important subjects in biology.

Genetic information in eukaryotes is packed into the nucleus through the formation of chromatin. Recent studies have revealed that chromatin structure plays an important role in gene regulation. However, the big question of “how chromatin regulates gene expression in living cells” remains unclear. Recent imaging techniques to track particular chromatin structures in living cells have allowed us to link chromatin structure with transcription potency. In this research program, we aim to reveal the factors that determine the “chromatin potential” for gene activation (Fig. 1).

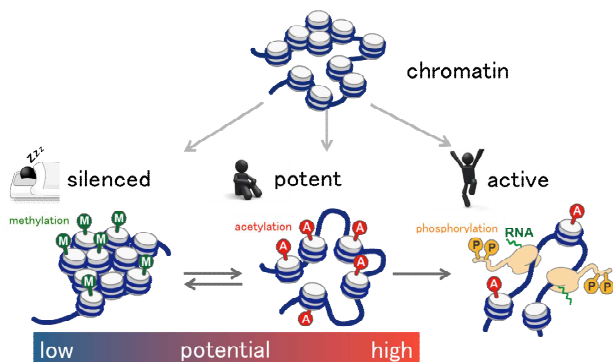


Fig. 1: The concept of “chromatin potential”.

【Content of the Research Project】

Genes are regulated at various levels of chromatin, including post-translational histone modifications, histone variant exchange, chromatin condensation, higher-order nuclear compartmentalization, interactions with nuclear domains, and physical forces (Fig. 2). By gathering top researchers with different expertise, this research group will help reveal the nature of chromatin potential through interdisciplinary approaches, including quantitative measurements of chromatin dynamics, acquisition of omics data, reconstitution of

functional chromatin *in vitro* and *in vivo*, and theoretical modeling. By integrating the data obtained from different approaches, we will be able to address which factors contribute and to what extent each helps establish transcriptionally competent or incompetent chromatin states. This research group will focus on biological phenomena associated with dynamic changes in chromatin and gene expression, such as development and differentiation in model organisms.

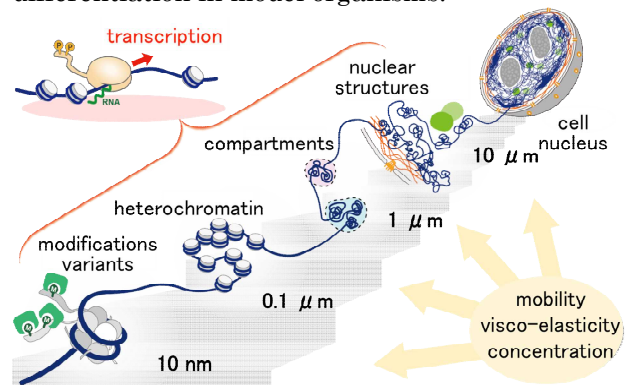


Fig. 2: Various levels that determine chromatin potential.

【Expected Research Achievements and Scientific Significance】

By revealing the factors that control chromatin potential, we expect to predict and control the probability of gene expression through the measurement and manipulation of chromatin states. This study will open up new routes to designing cell properties and fate by artificially controlling gene expression, which in turn will contribute to broad fields of applied biology.

【Key Words】

Chromatin: A complex in the eukaryotic nucleus, consisting of DNA, protein, and RNA. The major components of chromatin are DNA and histone protein.

【Term of Project】 FY2018-2022

【Budget Allocation】 1,181,500 Thousand Yen

【Homepage Address and Other Contact Information】

<http://www.nibb.ac.jp/potential/>
hkimura@bio.titech.ac.jp