

ヒト染色体動態の全体像解明に向けた 染色体情報システムの構築

A novel approach for the understanding of
basic structure and behavior of human chromosomes

白髭 克彦 (SHIRAHIGE KATSUHIKO)

東京大学・分子細胞生物学研究所・教授



研究の概要

我々の染色体情報学分野におけるパイオニアとしての実績を生かし、ヒトの全染色体を対象とし、1)ヒト染色体構築、動態、をあらゆる解像度で可視化、掌握可能な染色体情報解析システムの構築、2)1)のシステムを用い、ヒト染色体の基本構築、染色体諸機能の連携機構について、いくつかの予測を立て、3)2)の予測を実験的に検証し、ヒト染色体の基本構築と動態をモデル化する。一連の解析によりヒト染色体の分子基盤の全体像の解明を目指す。

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ゲノム科学・ゲノム生物学

キーワード：①ChIP-seq解析②染色体動態③染色体情報④染色体構築

1. 研究開始当初の背景

染色体は生命の本質である。染色体は種々の染色体機能（複製、分配、転写、高次構造制御、組換え、修復）の連携と統合の場であり、種々の疾病や老化は染色体諸機能の統合不全と捉えることが出来る。現在の染色体研究の命題は染色体諸機能の連携と統合が染色体と言う一つの機能分子上で如何に達成されているか、つまり、個別因子の動態と相互作用を通じた機能的連携が染色体全体の動態に如何に組み込まれているか、を解明することにある。そのためには特定のタンパク質を出発点にした遺伝学、生化学的解析に加え、染色体を丸ごと一個の機能的統合体（DNA-タンパクの巨大複合体）として詳細に解析し、諸機能の連携と階層性を洗い直す、ゲノム学的視点からの研究の展開が必須である。

2. 研究の目的

本申請では我々の染色体情報学分野におけるパイオニアとしての実績を生かし、ヒトの全染色体を対象とし、染色体構造と動態に着目し、1)リピート配列も含め、全染色体レベルでヒト染色体構築、動態、核内構造をあらゆる解像度で可視化し、掌握可能な染色体情報解析システムの構築、2)1)のシステムを用い、ヒト染色体の基本的構築、染色体諸機能の連携機構について、既存のタンパクプロファイルや染色体脆弱部位等のデータベースも参照した上でいくつかの予測を立て、3)

さらに、2)の予測を実験的に検証し、ヒト染色体の基本構築と動態をモデル化する。

3. 研究の方法

本課題の実施にあたっては、ヒト染色体の構造を余すところ無く（リピート配列も含め）迅速に解析可能な汎用性の高いChIP-seq情報解析パイプライン（シークエンスデータを統計処理し、様々な解像度で情報の可視化までの一連の処理を迅速に行う技術開発）を構築する。これと平行して、数十のタンパクについてChIP-seqによるプロファイル解析を行ない、個々のタンパク質結合プロファイル、3次元構造、転写産物、さらに、既存データベースと文献より抽出したゲノム構造情報との相関解析を行い、その結果に基づき、染色体上の各領域を特徴付けるタンパク質群、その変遷と動態を可視化し、ヒト染色体動態を体系的に理解するための情報処理システムを構築する。このシステムにより、機能的連携、新規の機能領域、タンパク質複合体、タンパク質機能について予測し、実験的に検証する。この研究を通して得られるシステムは、検索機能を付して一般に公開し、多くの研究者に成果を還元する。

4. これまでの成果

汎用性の高い独自の染色体動態解析システムDROMPAを構築した。本システムを用い、分配タンパク、染色体凝縮タンパクと転写装

置の新たな連携機構を発見した。これらの発見は、コヒーシタンパクのリサイクルに機能する脱アセチル化酵素 (Hdac8) およびその基質の発見、ヒトの疾患の原因となる初の脱アセチル化酵素の同定へとつながった。いずれも DROMPA 無くしてはなし得なかった成果であり、独自性、新規性共に高い。このシステムをさらに拡充し、疾患の分子病態解明、再生医療に新たなブレイクスルーをもたらす事が可能となった。Hdac8 の阻害剤は T 細胞白血病細胞の増殖抑制効果が報告されている。Hdac8 の基質を明らかにした本研究成果は抗がん剤の開発にも寄与出来ると考えている。また、米国では既に我々の論文に基づき、Hdac8 の変異について遺伝子診断が開始されている (フィラデルフィア子供病院とシカゴ大学にて実施)。

5. 今後の計画

染色体情報解析システム DROMPA のさらなる機能の拡充を図るとともに、昨年度までに明らかとなった染色体機能の連携機構についてその意義、分子メカニズムを掘り下げる。連携研究者に中戸博士を加え、現行の DROMPA には多サンプル間での比較解析機能が備わっていないためその機能を実装し、より効率的に DROMPA を運用する。主な項目は以下の通り。

- 1) DROMPA の機能拡充と多サンプルの横断的な比較による染色体動態の統合的なモデル構築
- 2) 染色体情報解析システムにより予測された動態制御機構の検証
既にここまでの研究で予測された機能領域の構成と連携について、検証を行う。以下の課題に焦点を絞り、システムの有効性を確認する。
 - a) コンデンシン I 複合体による転写リセット機構の解明
 - b) コンデンシン II 複合体の局在原理の解明
 - c) コヒーシンローダー NIPBL による転写促進複合体 SEC (Super Elongation Complex) を介した転写制御機構の解明
 - d) Smc5/6 蛋白によるトポイソメラーゼ I の局在化機構の解明
 - e) コヒーシンアセチルトランスフェラーズ Escol の染色体局在原理の解明とその転写制御に於ける役割

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

1. DROMPA: easy-to-handle peak calling and visualization software for the computational analysis and validation of ChIP-seq data. Nakato R, Itoh T, Shirahige K. Genes to Cells. 査読有、(2013) in press
2. Rapid discovery of highly potent and

selective inhibitors of histone deacetylase 8 using click chemistry to generate candidate libraries. Suzuki T, Ota Y, Ri M, Bando M, Gotoh A, Itoh Y, Tsumoto H, Tatum PR, Mizukami T, Nakagawa H, Iida S, Ueda R, Shirahige K, Miyata N. J Med Chem. 査読有、26;55(22):9562-75. (2012)

3. HDAC8 mutations in Cornelia de Lange syndrome affect the cohesin acetylation cycle. Deardorff MA, Bando M, Nakato R, Watrin E, Itoh T, Minamino M, Saitoh K, Komata M, Katou Y, Clark D, Cole KE, De Baere E, Decroos C, Di Donato N, Ernst S, Francey LJ, Gyftodimou Y, Hirashima K, Hullings M, Ishikawa Y, Jaulin C, Kaur M, Kiyono T, Lombardi PM, Magnaghi-Jaulin L, Mortier GR, Nozaki N, Petersen MB, Seimiya H, Siu VM, Suzuki Y, Takagaki K, Wilde JJ, Willems PJ, Prigent C, Gillesen-Kaesbach G, Christianson DW, Kaiser FJ, Jackson LG, Hirota T, Krantz ID, Shirahige K. Nature. 査読有、489(7415):313-7. (2012)

4. ATP hydrolysis is required for relocating cohesin from sites occupied by its Scc2/4 loading complex. Hu B, Itoh T, Mishra A, Katoh Y, Chan KL, Upcher W, Godlee C, Roig MB, *Shirahige K, *Nasmyth K. Curr Biol. 査読有、21(1):12-24. (2011) *Shared Corresponding Authors

5. Sororin mediates sister chromatid cohesion by antagonizing Wapl. Nishiyama T, Ladurner R, Schmitz J, Kreidl E, Schleiffer A, Bhaskara V, Bando M, Shirahige K, Hyman AA, Mechtler K, Peters JM. Cell. 査読有、143(5):737-49. (2010)

ホームページ等

<http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/chromosomeinformatics/>

kshirahi@iam.u-tokyo.ac.jp