

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	リモデリング因子 SMARCAD1 によるクロマチン構造変換と転写活性化機構の解明		
研究テーマ (英文)	Regulation of chromatin structure and transcription by SMARCAD1		
研究期間	2019年 ~ 2021年		研究機関名 東京大学
研究代表者	氏名	(漢字)	鯨井 智也
		(カタカナ)	クジライ トモヤ
		(英文)	Tomoya Kujirai
	所属機関・職名	東京大学 定量生命科学研究所・助教	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	
		(カタカナ)	
		(英文)	
	所属機関・職名		

概要 (600字~800字程度にまとめてください。)

真核生物のゲノム DNA は、ヌクレオソームが数珠状に連なったクロマチン構造を形成することで、高度に凝縮して微小な細胞核内に収納される。ヌクレオソームはヒストンタンパク質に DNA が巻きついた構造体である。遺伝子発現は RNA ポリメラーゼ II によりヌクレオソーム DNA が転写されることにより開始される。ヌクレオソーム構造において、ゲノム DNA はヒストンに強固に結合しているため、ヌクレオソームは転写伸長に対して障害となる。そのため、細胞内では効率よく転写伸長を行うために、ヌクレオソーム再編成(リモデリング)機構を有している。これこそが、ヌクレオソームによってゲノム DNA をコンパクトにし微小な核内に収納すると同時に効率よく転写するという背反する現象を可能にする機構であり、生命機能を可能にするための根幹の反応である。この反応は、ヌクレオソームリモデリング因子や、ヒストンシャペロンなどの因子によって実現されるが、その詳細はいまだ明らかになっていない。

本研究では、この問題にアプローチするために、試験管内でのヌクレオソームを鋳型とする転写アッセイ系を確立し、転写中の RNA ポリメラーゼ II-ヌクレオソーム複合体を再構成し、構造生物学的、生化学的解析を行った。特に、ヌクレオソームリモデリング因子 SMARCAD1 と、共同して働くヒストンシャペロンに着目し、これらの因子が転写においてヌクレオソーム構造に与える影響を、クライオ電子顕微鏡を用いた単粒子構造解析を行うことで明らかにすることを試みた。その結果、RNA ポリメラーゼ II の転写に伴い、ヒストンシャペロンがヌクレオソームをダイナミックに構造変換する様子が明らかになった。

本知見は、転写におけるヌクレオソームダイナミクスだけでなく、エピゲノム情報の維持機構の構造基盤を示すものであり、がん化、老化、ウイルス感染制御、など、多様な疾患の原理の解明に貢献すると期待できる。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）					
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年	巻号	
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年	巻号	
雑誌	論文課題				
	著者名		雑誌名		
	ページ	～	発行年	巻号	
図書	書名				
	著者名				
	出版社		発行年	総ページ	
図書	書名				
	著者名				
	出版社		発行年	総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

Eukaryotic genomic DNA forms a chromatin structure, whose fundamental unit is a nucleosome. Gene expression is initiated by transcription of chromatinized DNA by RNA polymerase II. Since genomic DNA is tightly bound to histones in the nucleosome structure, the nucleosome is an obstacle to transcription elongation. Therefore, cells possess a nucleosome remodeling system for efficient transcription elongation. This reaction is achieved by nucleosome remodeling factors and histone chaperones, but the details of this reaction have not yet been clarified.

To address this question, we established an *in vitro* nucleosome transcription system, reconstituted the transcribing RNA polymerase II-nucleosome complex, and performed structural and biochemical analyses. In particular, we focused on SMARCA4, a nucleosome remodeling factor and histone chaperones, which work together, and attempted to reveal the effect of these factors on nucleosome structure during transcription by cryo-electron microscopy single-particle analysis. These analyses revealed the dynamic structural change of the nucleosome with the help of a histone chaperone during RNA polymerase II transcription.

This finding provides structural basis not only for nucleosome dynamics during transcription but also for the maintenance of epigenomic information, and is expected to contribute to the elucidation of the principles of diverse diseases, such as oncogenesis, aging, and viral infection.