



胡桃坂 仁志 教授

Hitoshi KURUMIZAKA

研究分野：構造生物学、生化学、分子生物学

研究内容：真核生物ゲノムDNAは、クロマチンとして細胞核内に収納されています。クロマチンの構造とダイナミクスの多様性は、DNA配列に依存しないゲノムDNAの機能制御“エピジェネティクス”の根幹です。クロマチンの構造生物学および生化学的解析を通して、エピジェネティクスの解明を目指して研究しています。

1989年 東京薬科大学薬学部衛生薬学科卒業  
1995年 埼玉大学大学院理工学研究科修了 博士(学術)  
1995年 理化学研究所 奨励研究員  
1995年 National Institutes of Health 博士研究員

1997年 理化学研究所 研究員  
2003年 早稲田大学理工学部 助教授(2007年4月より准教授)  
2008年 早稲田大学先進理工学部 教授  
2018年 東京大学 定量生命科学研究所 教授(現職)

## 生命の設計図“クロマチン”を見る

### ゲノム

生物は、生存に必要な情報をDNAに記録し、保持し、次世代に継承することで生命活動を維持している。遺伝情報を記録したDNAをゲノムDNAと呼び、細菌では数百から数千種類の遺伝子が、そしてヒトでは2万数千種類の遺伝子がタンパク質を作るための設計図として働いている。ゲノムに書き込まれたDNA配列情報は“遺伝情報”と呼ばれ、生物固有の性質を生み出す情報源として働いている。これらの遺伝子のDNA配列がRNAポリメラーゼによって読み取られてmRNAが産生され、そしてmRNAの配列情報を鋳型としてアミノ酸が繋がることでタンパク質が作られる。この遺伝子DNAがRNAポリメラーゼによってmRNAに読み取られる過程を“転写”とよび、mRNAの情報がリボソームによってタンパク質に変換される過程を“翻訳”とよんでいる。ゲノムDNAには、タンパク質を生産するための情報のみではなく、生命活動に必要な多くのRNA(非コードRNAとよばれる)などの情報も含まれている。そのため、ゲノムDNAは長大であり、ヒトでは1つの細胞当たりおよそ2メートルもの長さのゲノムDNAが、直径わずか数マイクロメートルの球体である細胞核に収納されている。

### クロマチン

真核生物のゲノムDNAは、4種類のヒストンタンパク質によってクロマチンと呼ばれる生体超分子構造体として折り畳まれて、細胞核内に収納されている。クロマチンの基盤構造ユニットはヌクレオソームである。ヌクレオソームには、およそ150塩基対のDNAが巻

き取られており、クロマチンでは数十から数百塩基対の長さのリンカーDNAによってヌクレオソームが連結されている。ヌクレオソームは、ヒストンH2A、H2B、H3、H4それぞれ2分子ずつからなるヒストン8量体の周りにDNAが巻きついた円盤状の構造体であるため、リンカーDNAによって連結されたクロマチンは数珠状の構造を形成している。細胞核内では、この数珠状構造がさらに高次に折り畳まれることによって、高次クロマチン構造が形成されている。

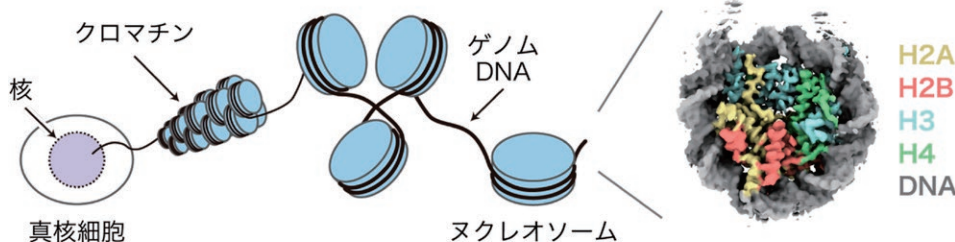
### エピジェネティクス

クロマチンの高次構造やダイナミクスは、含有するヒストンの種類や翻訳後修飾によって変動する。そのようなクロマチン構造の多様性は、ヌクレオソームのレベルで規定されていると考えられ、DNA配列に依存しないゲノムDNAの機能制御“エピジェネティクス”において中心的な役割を果たしている。実際に、クロマチン構造の破綻が遺伝子制御の異常を引き起こし、がん、精神疾患、感染症、メタボリック症候群などさまざまな疾病の原因となることが知られている。

### クロマチンによるエピジェネティックなゲノム機能制御

我々はこれまでに、独自のクロマチン再構成系を用いて、クロマチンの立体構造を介したゲノム機能発現機構の解明を目指して研究を行ってきた。その過程で、DNA配列に依存しない“エピジェネティクス”によるゲノムDNAの機能制御は、クロマチンの高次構造と動的性質の多様性から生み出されているという着想を得た。今回、我々の最新の研究を通して見えてきた、クロマチンの生命の設計図としての働きについて紹介する。

図1 クロマチン構造の模式図



真核生物のゲノムDNAは、4種類のヒストンタンパク質(H2A、H2B、H3、H4)に巻き付いたヌクレオソーム構造を形成している。このヌクレオソーム構造を基盤ユニットとして、ヌクレオソームが数珠状につらなり高次に折り畳まれたクロマチン構造を形成して、ゲノムDNAは細胞核内に収納されている。