

PRESS RELEASE

2025 年 11 月 17 日

理化学研究所

東京大学

立命館大学

科学技術振興機構（JST）

遺伝子スケールのクロマチンを設計し再構成する

ー3 次元 DNA 構造の構築原理に迫る、ゲノム物理の新基盤ー

概要

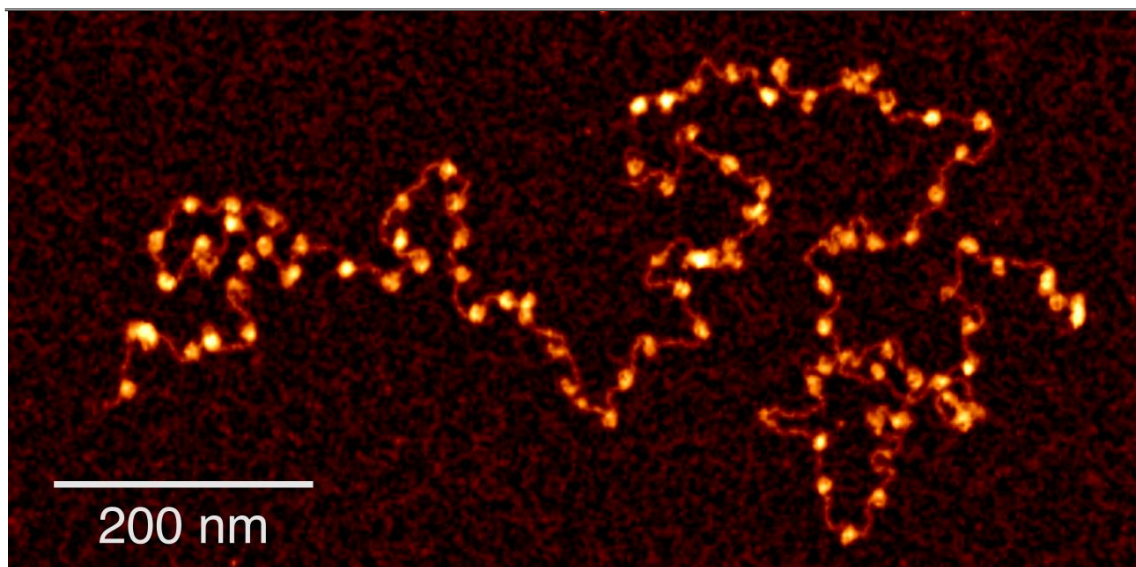
理化学研究所（理研）生命機能科学研究センター生体非平衡物理学理研白眉研究チーム（研究当時）の深井洋佑研究員（研究当時、現開拓研究所川口生体非平衡物理学研究室研究員）、川口喬吾理研白眉研究チームリーダー（研究当時、現開拓研究所川口生体非平衡物理学研究室主任研究員、東京大学大学院理学系研究科附属知の物理学研究センター准教授）、エピジェネティクス制御研究チーム（研究当時）の若森昌聡技師（研究当時）、梅原崇史チームリーダー（研究当時、現立命館大学薬学部教授）、東京大学定量生命科学研究所先端定量生命科学研究部門クロマチン構造機能研究分野の鯨井智也講師、胡桃坂仁志教授らの共同研究グループは、真核生物の持つゲノム構造「クロマチン^[1]」を、設計したヒストン修飾^[2]パターンの下、試験管内で再構成する技術を開発し、約 2 万塩基対の DNA に対応する遺伝子スケール（一遺伝子座スケール）の長さを持つ再構成クロマチンの構造・動態の解析に成功しました。

本研究成果は、細胞の運命をつかさどる 3 次元ゲノム構造の構築原理を解明するための定量的な研究基盤を提供します。将来的には、ヒストンの修飾パターンからクロマチン構造や遺伝子発現・細胞機能を予測・制御する技術の開発につながると期待されます。

真核生物のゲノムは、ヒストンタンパク質の八量体^[3]に DNA が巻き付いたヌクレオソーム^[3]を基本単位とし、これが数珠状につながったクロマチンとして核に収められています。クロマチンの 3 次元構造はヒストンのアセチル化^[4]などの翻訳後修飾^[5]と相関して変化し、遺伝子発現や細胞の分化に関わります。

共同研究グループは、一遺伝子座スケールの長さを持つクロマチン（長鎖クロマチン）を、制御された修飾パターンの下で合成する手法を開発しました。この実験系により、ヒストンがアセチル化された領域のパターンに応じてヌクレオソームの接触頻度のパターンとクロマチン構造のゆらぎダイナミクスが大きく変化することを、一分子観察などの方法を用いて初めて直接実証しました。

本研究は科学雑誌『*Science Advances*』オンライン版（11 月 19 日付：日本時間 11 月 20 日）に掲載されます。



96 個のヌクレオソームが数珠つなぎになった再構成「長鎖クロマチン」

背景

真核生物の細胞内では、DNA とヒストンタンパク質から成るクロマチンの 3 次元構造や動態が、遺伝子のオン・オフや細胞の運命決定に密接に関わっています（図 1）。クロマチンは、ヒストンタンパク質の八量体に DNA が巻き付いたヌクレオソームと呼ばれる構造を基本単位として、それが数珠状につながった構造です。ヒストンがアセチル化などの翻訳後修飾（エピジェネティック修飾^[6]）を受けることで、局所的にクロマチンの 3 次元構造が変化するとともに、クロマチン領域に含まれる遺伝子の働き方が変わると考えられています。しかし細胞内では、ヒストンに結合するタンパク質や、修飾を書き換えるタンパク質など多様な因子が同時に働くため、特定の修飾だけが構造に与える直接的な効果を遺伝子スケールで調べるのは困難でした。また、試験管内（*in vitro*）で再構成したクロマチンを用いてエピジェネティック修飾とクロマチン構造の関係を直接測定しようとした研究の多くは、ヌクレオソームが 12 個程度つながった、DNA にして数千塩基対程度の大きさを対象としたものに限られています。ヒトの遺伝子座は 1 万から 100 万塩基対と推定されており、これまでの再構成クロマチンの実験ではこのような一遺伝子座スケールの長さに及ぶ非一様な修飾パターンの効果は再現できていませんでした。

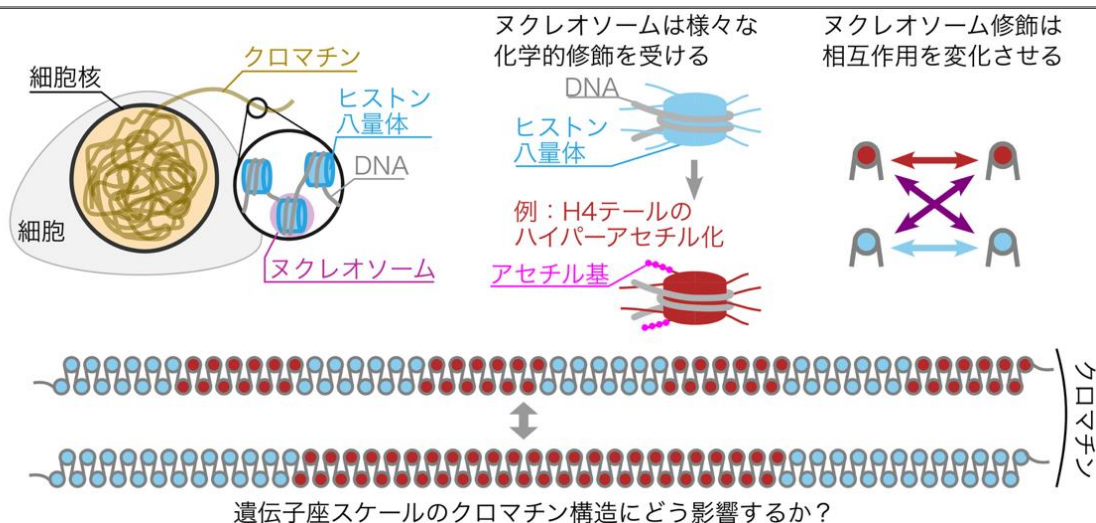


図1 クロマチン構造とヒストン修飾

真核生物の核内では、DNA はヒストンタンパク質の八量体（ヒストン八量体）に約 2 回巻き付いたヌクレオソームとなり、ヌクレオソームが数珠状に多数連なったクロマチン構造を取る。ヒストンは、さまざまな翻訳後修飾を受けることがある。特に H4 タンパク質のテール（ヌクレオソームの外に出ている部分、H4 テール）の複数のリジン残基がアセチル化されたハイパーアセチル化は、クロマチン構造に影響し、遺伝子発現が活発な領域に出現することが知られている。

研究手法と成果

共同研究グループは、約 2 万塩基対に相当する、96 個のヌクレオソームから成る一遺伝子座スケールのクロマチン（長鎖クロマチン）を再構成するに当たり、12 ヌクレオソームを持つクロマチンを決まった順序で連結することで、設計した通りの修飾パターンを持つクロマチンを再構成する新しい手法を開発しました（図 2 左）。これにより、全ての位置でヌクレオソームが H4 タンパク質のテール（ヌクレオソームの外に出ている部分）がアセチル化されたヒストンで構成されたものや、中央部の 48 ヌクレオソームのみがアセチル化されたもの、12 ヌクレオソームごとに交互にアセチル化されたものといった、事前に設計した非一様性を持つようなクロマチンを構築することが可能になりました。原子間力顕微鏡⁷⁾を用いて直接分子全体を見ることで、設計通りに 96 ヌクレオソームを持つ長鎖クロマチンが再構成できていることを確認できました（図 2 右）。

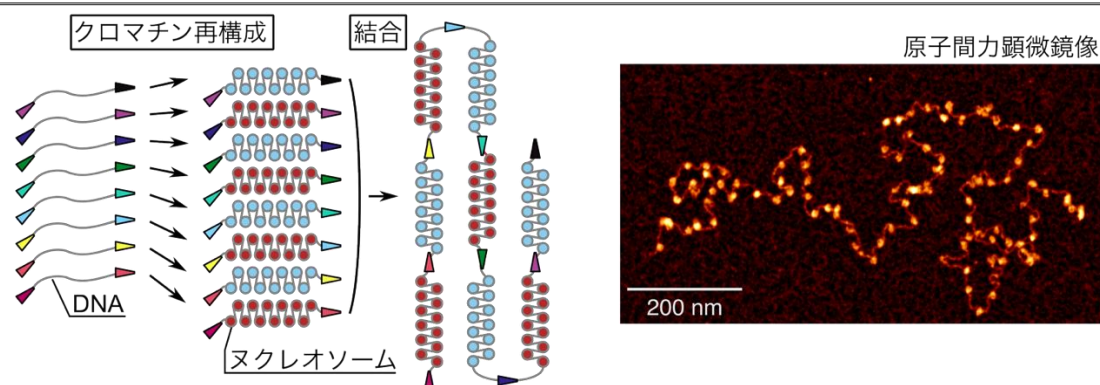


図 2 ヒストン修飾パターンを設計可能な長鎖クロマチンの再構成

左) 再構成の概要。96 個のヌクレオソームから成る長鎖クロマチンを再構成するに当たり、まず 12 個のヌクレオソームが連なった短いクロマチンを用意し、この 12 ヌクレオソーム単位で修飾パターンを設計する（修飾は図 1 で示した H4 テールのハイパーアセチル化）。その後、12 ヌクレオソームを持つクロマチンを決まった順序で 8 個つなげることで、さまざまな修飾パターンの長鎖クロマチンを得た。

右) 原子間力顕微鏡による長鎖クロマチン全体の観察像。

この長鎖クロマチンの特性を調べるため、分子の両末端を蛍光標識し、単一分子を顕微鏡で観察する実験系を構築しました（図 3A）。これにより、末端間の距離のゆらぎの大きさや、構造変化にかかる時間を測ることに成功し、例えば生理的な塩濃度では、アセチル化密度が高いほど空間的ゆらぎが増大し、構造変化が遅くなることを明らかにしました（図 3B、C）。これは、アセチル化によりヌクレオソーム間の引力が弱まり、クロマチンが折れ曲がりにくくなることで、より広がった構造を取ることを示唆しています。塩濃度を 3 分の 1 程度にするとこの違いは見えなくなることなど、今まで知られていなかった特性も明らかになりました（図 3C）。さらに、クロマチン端点のゆらぎの空間的な大きさと時間スケールの間の関係を初めて精密に測定することができ、それにより液中にある長鎖クロマチンの動態の説明には、周囲の水の流れの影響（流体力学的相互作用）を考慮する必要があることが示唆されました（図 3C、D）。

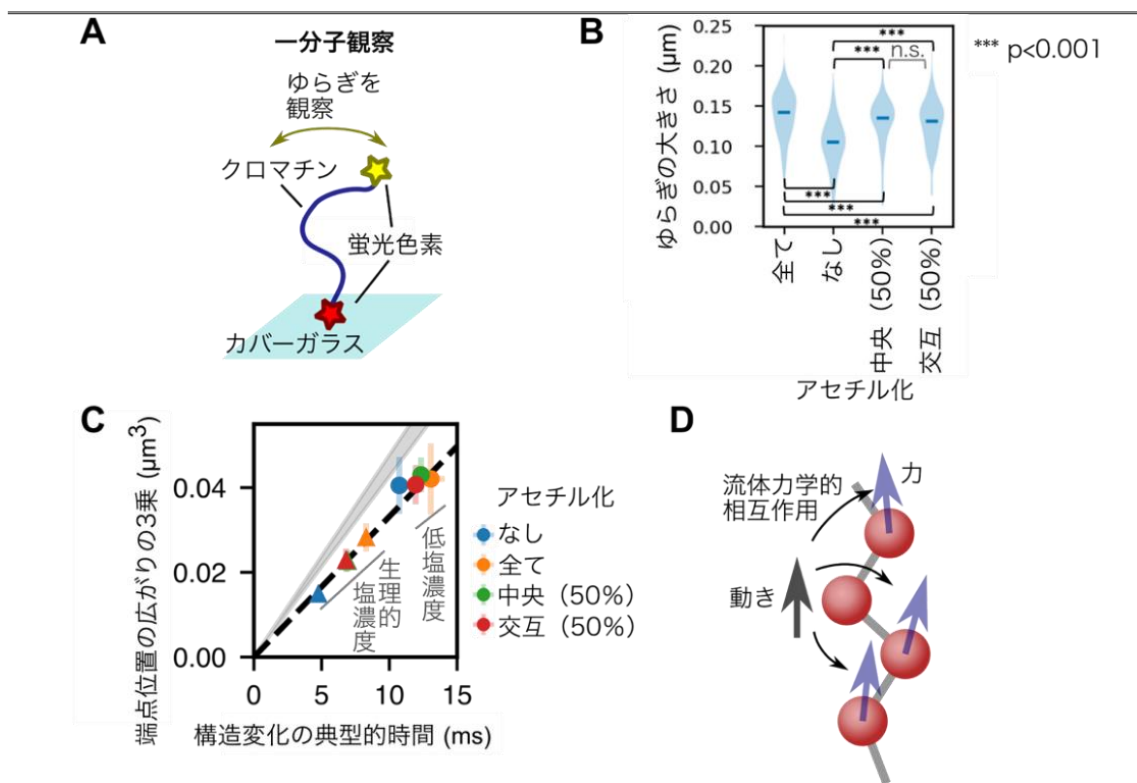


図 3 長鎖クロマチンの一分子観察

- A) 一分子観察の概要。長鎖クロマチンの一端をカバーガラスに結合し、もう一端は溶液中で自由運動できるようにする。それぞれを別色の蛍光色素で標識し、2点間のゆらぎを観察する。
- B) 生理的な塩濃度 (150mM (ミリモラー、モラーは1リットルあたりに含まれる mol 数) の KCl (塩化カリウム)) でのゆらぎの観察。アセチル化密度が高いほど空間的ゆらぎが増大した。また 50% のアセチル化では、パターンによる差は見られなかった。「***」: 有意水準 0.1% での有意差あり。n.s.: 「not significant (有意差なし)」の略号。
- C) 空間的なゆらぎの大きさ (縦軸) とその典型的な時間 (横軸) の関係。生理的な塩濃度では、アセチル化密度が高いほど空間的ゆらぎが大きく典型的時間が長い。これは、ゆらぎから元に戻る緩和が遅いことを意味する。一方、塩濃度を 3 分の 1 にすると (低塩濃度: 50mM の KCl)、アセチル化密度の違いによる影響はほぼ見られなくなった。灰色の帯は、同じサイズの長鎖クロマチンに対する理論モデルで導かれる数値の範囲を示す。
- D) 長鎖クロマチンが受ける水の流れの影響 (流体力学的相互作用) の模式図。ヌクレオソームの動きが、ヌクレオソーム間に存在する水を通して、他のヌクレオソームの動きに影響する。

クロマチンが 3 次元的に折り畳まれた構造を取ると、直鎖状では離れた位置にあるヌクレオソーム同士が接触する確率が高まります。近年、個々のヌクレオソーム間の接触確率 (コンタクトマップ^[8]) を計測する「Hi-C 法^[9]」を用いたクロマチンの核内構造の解析が進み、クロマチンがコンパートメント^[10]に分かれる構造やある領域内で凝縮するドメイン構造などを取ることで、ヒストン修飾のパターンがクロマチン構造と相関することなどが分かってきました。

そこで、長鎖クロマチンの構造の特徴をさらに調べるため、試験管内で再構成したクロマチンに Hi-C 法を適用できるようにした「*in vitro* Hi-C 法^[9]」を開発し、ヒストン修飾のみでどのようにヌクレオソーム間の接触確率が変化するのかを調べました (図 4)。この結果、試験管内で構成された純粋なクロマチンにおい

ても、アセチル化はヌクレオソームの接触頻度を低下させ、開いたクロマチン構造を誘導すること、また非一様な修飾パターンではアセチル化領域と非アセチル化領域の相互接触確率が大きく異なり、それによりドメイン境界のようなものが形成されることを初めて実証しました。

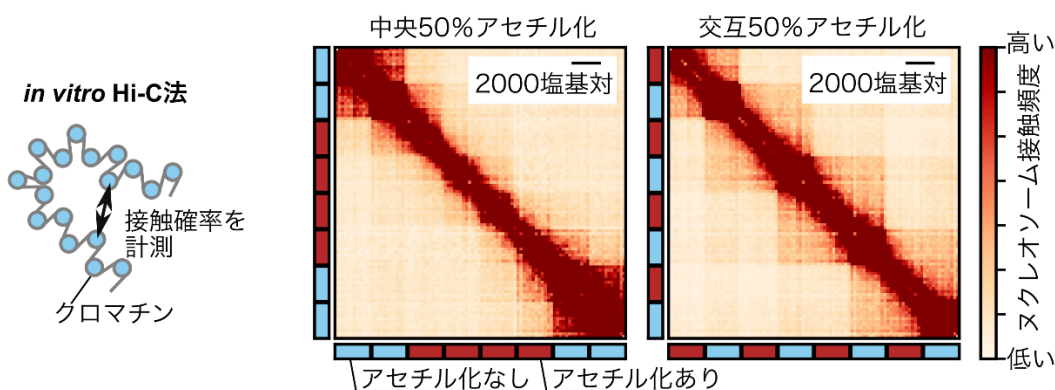


図4 *in vitro* Hi-C法を用いた長鎖クロマチンのコンタクトマップ解析

左) *in vitro* Hi-C法の概念図。折り畳まれたクロマチンにおいて、接触確率の高いヌクレオソームペアを同定することで、詳細なクロマチン構造を解析する。本研究で開発した *in vitro* Hi-C法は、従来のHi-C法では困難だった再構成クロマチンにも適用可能としたもの。

右) クロマチンを結合した産物のコンタクトマップ。長鎖クロマチンを同じ向きにして、左から右に（横軸）、上から下に（縦軸）配置したもの。このマップにおいて、横軸の左は縦軸の上に、横軸の右は縦軸の下に対応するため、左上から右下を結ぶ直線付近は直鎖上で近いヌクレオソームペアを意味する。一方、この直線を中心に赤色が濃くなった部分は、直鎖上で離れたヌクレオソームペアが3次元上では接触頻度が高くなっていることを示す。アセチル化されたヌクレオソーム同士の接触頻度が低く、接触頻度のパターンが修飾パターンによって異なることが分かる。

今後の期待

本研究は、ヒストン以外のタンパク質などがいないクロマチンのみという最小再構成系において、ヒストン修飾がクロマチンの3次元構造に観察可能なレベルの変化をもたらすことを、一遺伝子座スケールの再構成クロマチンを用いて明らかにしました。今後この実験系を土台として、他の修飾・結合因子や、ゲノム情報を読み出す転写プロセスなどを順次導入することで、細胞核内の多様な因子が関わる環境において、クロマチン3次元構造がどのように組み上がり、機能するのかを明らかにできると期待されます。さらに本手法は、ヒストンの修飾パターンを設計し、クロマチンの構造、ダイナミクス、コンタクトマップへの影響を体系的に測ることを可能とする初めての系であり、エンハンサー領域^[1]や遺伝子クラスターの人工設計、タンパク質修飾関連薬剤の作用機序の検証などへの展開も考えられます。

論文情報

<タイトル>

Gene-scale *in vitro* reconstitution reveals histone acetylation directly controls

chromatin architecture

<著者名>

Fukai Y. T., Kujirai T., Wakamori M., Kanamura S., Yamauchi L., Zeraati S., Morita S., Tanegashima C., Kadota M., Shirouzu M., Kurumizaka H., Umehara T., Kawaguchi K.

<雑誌>

Science Advances

<DOI>

10.1126/sciadv.adx9282

補足説明

[1] クロマチン

ヌクレオソーム ([3]参照) が連なってできた複合体。真核生物の細胞核内で、DNA を効率よく収納しつつ、遺伝子発現の制御にも関わる。

[2] ヒストン修飾

ヒストンタンパク質の一部に化学的な修飾 (アセチル化やメチル化など) が加わること。これによりクロマチン構造が変化し、遺伝子の働きが調節される。

[3] ヒストンタンパク質の八量体、ヌクレオソーム

ヒストンタンパク質の八量体は、4 種類のヒストンタンパク質 (H2A、H2B、H3、H4) がそれぞれ二つずつ組み合わさったものを指す。この八量体に DNA が巻き付き、クロマチンの基本単位であるヌクレオソームとなる。ヌクレオソームが数珠状に連なりクロマチンを形成する。本稿ではヒストンタンパク質の八量体のことを単にヒストンと呼ぶこともある。

[4] アセチル化

ここでは、ヒストンタンパク質のテール (ヌクレオソームの外に出ている部分) にあるリジン残基にアセチル基が付加されるヒストン修飾 ([2]参照) を指す。DNA や他のヌクレオソームとの結合が弱まり、クロマチンが「開いた」状態になりやすくなると考えられている。

[5] 翻訳後修飾

タンパク質が DNA の情報を基につくられた (翻訳された) 後に化学基の置換などの修飾を施されること。

[6] エピジェネティック修飾

DNA 配列を変えずに、ヒストン修飾や DNA メチル化などを通してクロマチンが修飾されること。修飾によっては遺伝子の発現状態を変化させることがあり、細胞の分化や記憶にも関与する。

[7] 原子間力顕微鏡

非常に細い探針で試料表面をなぞり、ナノメートル (10 億分の 1 メートル) スケールの凹凸や形状を観察する顕微鏡。柔らかい生体分子の観察にも使える。

[8] コンタクトマップ

Hi-C 法 ([9]参照) で得られる、DNA 上の各位置同士の接触頻度を表す図。クロマチンの折り畳み方や領域構造を可視化できる。

[9] Hi-C 法、*in vitro* Hi-C 法

DNA の中でどの部分同士が物理的に近いか（接触しているか）を調べる実験手法。クロマチンの立体構造を地図のように描ける。*in vitro* (イン・ヴィトロ) は、「試験管内で」を意味し、細胞内のクロマチンではなく再構成したクロマチンに対して手法を適用できることを示す。

[10] コンパートメント

Hi-C 法により、染色体上には約 100 万塩基対程度にわたって相互作用頻度の高い一つながりの DNA 領域（ドメイン）が見いだされた。コンパートメントは、類似の性質（転写が活性化しているか、抑制されているか）を持つドメインが集まったもので、核内で相互排他的な（混ざり合わない）領域を核内空間に形成していると考えられている。

[11] エンハンサー領域

遺伝子の本体部分から離れた上流や下流に位置し、遺伝子の転写効率を変化させる特定の DNA 配列のうち、転写効率を高める（エンハンスする）部分をエンハンサー領域（配列）という。

共同研究グループ

理化学研究所

生命機能科学研究センター

生体非平衡物理学理研白眉研究チーム（研究当時）

研究員（研究当時） 深井洋佑 （フカイ・ヨウスケ）

（現 開拓研究所 川口生体非平衡物理学研究室 研究員）

テクニカルスタッフ I（研究当時） 金村節子 （カナムラ・セツコ）

（現 開拓研究所 川口生体非平衡物理学研究室 テクニカルスタッフ I）

テクニカルスタッフ I（研究当時） 山内里紗 （ヤマウチ・リサ）

（現 開拓研究所 川口生体非平衡物理学研究室 上級テクニカルスタッフ）

テクニカルスタッフ I（研究当時） ゼラアティ・ソマイエ

(Zeraati Somayeh)

（現 開拓研究所 川口生体非平衡物理学研究室 テクニカルスタッフ I）

理研白眉研究チームリーダー（研究当時）

川口喬吾 （カワグチ・キョウゴ）

（現 開拓研究所 川口生体非平衡物理学研究室 主任研究員、

東京大学 大学院理学系研究科 附属知の物理学研究センター 准教授）

エピジェネティクス制御研究チーム（研究当時）

技師（研究当時） 若森昌聡 （ワカモリ・マサトシ）

チームリーダー（研究当時） 梅原崇史 （ウメハラ・タカシ）

（現 立命館大学 薬学部 教授）

発生ゲノムシステム研究チーム

専門技術員

種子島千春 （タネガシマ・チハル）

報道解禁：日本時間 2025 年 11 月 20 日午前 4 時・20 日付朝刊

技師
生命医科学研究センター
創薬タンパク質解析基盤ユニット
テクニカルスタッフ I
ユニットリーダー

門田満隆 (カドタ・ミツタカ)

森田 鋭 (モリタ・サトシ)
白水美香子 (シロウズ・ミカコ)

東京大学 定量生命科学研究所 先端定量生命科学研究部門
クロマチン構造機能研究分野

講師
教授

鯨井智也 (クジライ・トモヤ)
胡桃坂仁志 (クルミザカ・ヒトシ)

研究支援

本研究は、理化学研究所運営費交付金（理研白眉、生命機能科学研究）で実施し、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業新学術領域研究（研究領域提案型）「情報物理学でひもとく生命の秩序と設計原理（領域代表者：岡田康志、研究代表者：岡田康志、JP19H05795）」「遺伝子制御の基盤となるクロマチンポテンシャル（領域代表者：木村宏、研究代表者：川口喬吾、JP19H05275）」、同学術変革領域研究（A）「個体の細胞運命決定を担うクロマチンのエピコードの解読（領域代表者：立花誠、研究代表者：胡桃坂仁志、JP24H02328）」「DNAの物性から理解するゲノムモダリティ（領域代表者：西山朋子、研究代表者：梅原崇史、JP21H05764）」「進化情報アセンブリによる生命機能の創出原理（領域代表者：小林徹也、研究代表者：川口喬吾、JP25H01361）」、同基盤研究（S）「クロマチンにおける DNA 修復機構の構造基盤の解明（研究代表者：胡桃坂仁志、JP23H05475）」、同基盤研究（A）「細胞内構造を支えるヘテロポリマー間相互作用の網羅的解析（研究代表者：川口喬吾、JP23H00095）」、同基盤研究（B）「がん細胞で頑強に維持される超アセチル化エピゲノムを操作する（研究代表者：梅原崇史、JP20H03388）」「リシンアセチル化による後成遺伝情報の発現と継承の仕組みを理解する（研究代表者：梅原崇史、JP24K02184）」「自己駆動する集団におけるカイラル輸送現象の研究（研究代表者：早田智也、JP21H01007）」、同若手研究「長鎖クロマチンの再構成・一分子観察で探る修飾パターン依存的な構造と機能（研究代表者：深井洋佑、JP22K14016）」「クロマチン構造における自然免疫制御機構の解明（研究代表者：鯨井智也、JP22K15033）」、同挑戦的研究（開拓）「細胞内のクロマチンにおける多様な転写機構の構造基盤（研究代表者：鯨井智也、JP23K17392）」、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 ACT-X「長鎖クロマチンの 3D 構造観察に基づく物理モデル推定（研究代表者：深井洋佑、JPMJAX24LF）」、同戦略的創造研究推進事業 ERATO「胡桃坂クロマチンアトラスプロジェクト（研究総括：胡桃坂仁志、JPMJER1901）」、同戦略的創造研究推進事業 CREST「核内環境による生命力維持機構の解明（研究代表者：胡桃坂仁志、JPMJCR24T3）」、AMED 創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS、JP25ama121009）、理研新領域開拓課題「TAD からゲノム構築原理を読み解く（領域代表者：古関明彦）」、理研基礎科学特別研究員制度による助成を受けて行われました。

発表者・機関窓口

<発表者> ※研究内容については発表者にお問い合わせください。
理化学研究所 生命機能科学研究センター

生体非平衡物理学理研白眉研究チーム（研究当時）

研究員（研究当時） 深井洋佑 （フカイ・ヨウスケ）
 （現 開拓研究所 川口生体非平衡物理学研究室 研究員）
 理研白眉研究チームリーダー（研究当時） 川口喬吾 （カワグチ・キョウゴ）
 （現 開拓研究所 川口生体非平衡物理学研究室 主任研究員、
 東京大学 大学院理学系研究科 附属知の物理学研究センター 准教授）
 エピジェネティクス制御研究チーム（研究当時）
 技師（研究当時） 若森昌聡 （ワカモリ・マサトシ）
 チームリーダー（研究当時） 梅原崇史 （ウメハラ・タカシ）
 （現 立命館大学 薬学部 教授）

東京大学 定量生命科学研究所

先端定量生命科学研究部門 クロマチン構造機能研究分野

講師 鯨井智也 （クジライ・トモヤ）
 教授 胡桃坂仁志 （クルミザカ・ヒトシ）

<発表者のコメント>

今後の応用を通して、細胞状態を読み解く技術の確立に貢献できることを楽しみにしています。これまでサポートいただいた全ての方と、研究遂行の助成予算を支出いただいた皆さまに感謝します。（深井洋佑）

<JST 事業に関する問い合わせ>

科学技術振興機構 戦略研究推進部 先進融合研究グループ
 原田千夏子（ハラダ・チカコ）
 Tel: 03-6380-9130
 Email: act-x@jst.go.jp

<機関窓口>

理化学研究所 広報部 報道担当
 Tel: 050-3495-0247
 Email: ex-press@ml.riken.jp

東京大学大学院理学系研究科・理学部 広報室

Tel: 03-5841-0654
 Email: media.s@gs.mail.u-tokyo.ac.jp

東京大学 定量生命科学研究所 総務チーム

Tel: 03-5841-7813
 Email: soumu@iqb.u-tokyo.ac.jp

立命館大学 広報課

Tel: 075-813-8300
 Fax: 075-813-8147
 Email: r-koho@st.ritsumei.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

Tel: 03-5214-8404
 Email: jstkoho@jst.go.jp