

国立遺伝学研究所 構造遺伝学研究センター 前島研究室

<http://www.nig.ac.jp/section/maeshima/maeshima-j.html>

(一昨年度発足の新しい研究室です)

教授 前島 一博 (kmaeshim@lab.nig.ac.jp)

助教 平谷伊智朗 (ihiratan@lab.nig.ac.jp)

研究員 2名 総研大生 2名 研究補助員 1名

全長 2 メートルのゲノム DNA は核や染色体のなかにどのように折り畳まれているのか??

研究背景とテーマ

私たちの体は約 60 兆個の細胞からできています。その 1 個 1 個の細胞の「核」に、全長約 2 メートルにもおよぶヒトゲノム DNA (人体の設計図) が収められています。またこのゲノム DNA は細胞が分裂する際、数十分のうちに「染色体」に凝縮されます。さて、どのように??

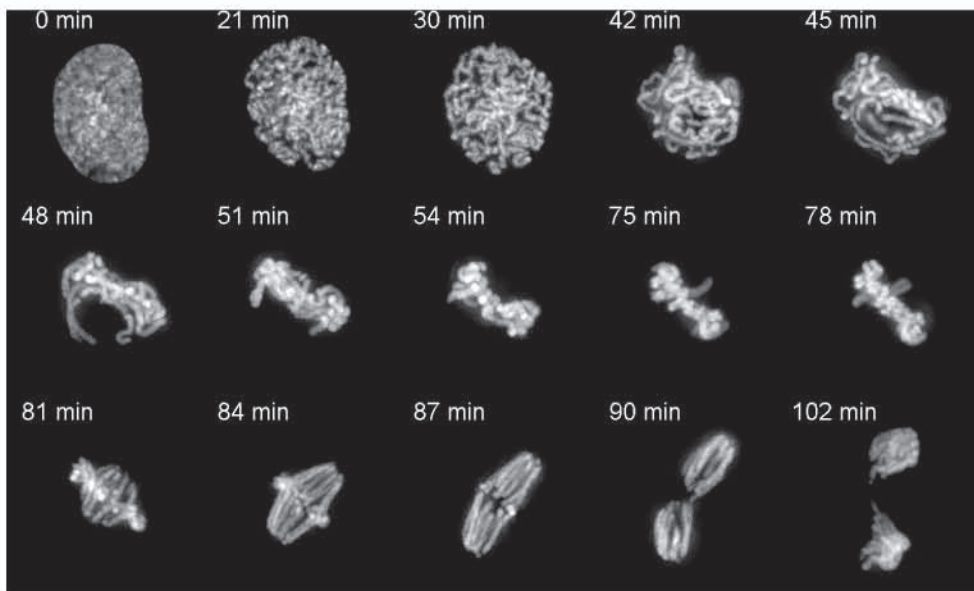


図 1

クロマチンを蛍光ラベルした培養細胞の染色体凝縮・分離を、ライブセルイメージングしました。

クロマチンが凝縮し、分裂期染色体が形成され、分離していく様子がよくわかります。

このメカニズムを解きたいと思っています。

私たちの研究室では「全長 2 メートルのゲノム DNA が核や染色体のなかにどのように折り畳まれているのか?」や「核や染色体はどのように構築されているのか?」を研究しています。私たちが研究していることは非常に基礎的なことですが、この研究で得られる知見を、DNA 複製、遺伝子発現、エピジェネティクス、細胞周期の制御、細胞の分化やガン化・再生医療など、幅広い研究につなげています。

使用する手法は、基本的な DNA 組換えから始まり、細胞培養や蛍光顕微鏡を用いたライブセルイメージング、計算機シミュレーション、電子顕微鏡観察、X 線構造解析、ゲノムワイド解析などです。手法に捕らわれることなく、利用できるものはなんでも駆使しています。

現在進めている主な研究テーマは以下の通りですが、研究テーマは各自の興味にあわせて相談して決める予定です。

- 定量的ライブイメージングを用いたゲノムダイナミクスと計算機シミュレーションによる再現
- X 線散乱とクライオ電子顕微鏡を用いたヒト細胞核と分裂期染色体の高次構造
- ES 細胞をつかった細胞分化におけるクロマチンの高次構造変化 (エピジェネティクス)
- ゲノム DNA の凝縮が放射線耐性を生み出す新しいメカニズム
- 細胞周期における「ゲノムの入れ物」細胞核の構築メカニズム

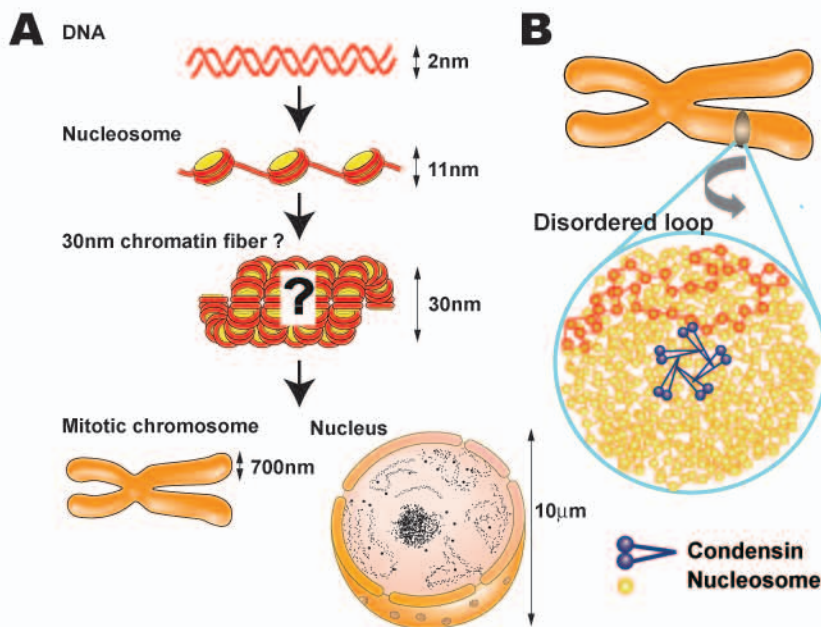


図 2

私たちは、細胞核や分裂期染色体の中には教科書に載っているような 30nm クロマチン線維が存在せず (A)、11nm のヌクレオソーム線維が不規則に折り畳まれていることを明らかにしました (B)。今後、この知見を遺伝子発現、さらには発生分化など、幅広い研究につなげていきたいと考えています。最近、このヌクレオソーム線維の凝縮自体が放射線損傷からゲノム DNA を守っていることを発見しました (凝縮の新たな機能)。

主な日本語総説 (メールを頂ければ pdf ファイルを送ります。)

- 日原さえら、前島一博「染色体の構築原理」実験医学 増刊 (2009) 27, 43-51
 前島一博、西野吉則「コヒーレント X 線回折によるヒト染色体構造の 3 次元観察」生物物理 (2009) 10 月号 298-300
 前島一博、細胞工学別冊「電子顕微鏡で読み解く生命のなぞ (ナノワールドに迫るパワフル技術入門)」(2008) 121-129
 前島一博、吉田圭介、白髭克彦「姉妹染色体間の接着因子、コヒーシンの新たな機能」蛋白質核酸酵素 (2008) 53, 1337-1344
 前島一博、今本尚子「細胞周期における核膜孔のダイナミクス」生化学 (2008) 2 月号, 118-124

最近の主な英語論文 (メールを頂ければ pdf ファイルを送ります。)

- Maeshima, K., Hihara, S., Takata, H. New insight into the mitotic chromosome structure : irregular folding of nucleosome fibres without 30-nm structure. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* (2011), in press
- Maeshima, K., Iino, H., Hihara, S., et al. Nuclear pore formation, but not nuclear growth, is governed by cyclin-dependent kinases (Cdks) during interphase in human dividing cells. *Nature Structural & Molecular Biology* (2010) 17, 1065-1071
- Maeshima, K., Hihara, S. and Eltsov, M. Chromatin structure : does the 30-nm fibre exist in vivo? *Current Opinion in Cell Biology* (2010) 22, 291-297
- Iino, H., Maeshima, K., Nakatomi, R., et al. Live imaging system for visualizing nuclear pore complex (NPC) formation during interphase in mammalian cells *Genes to Cells* (2010) 15, 647-660
- Takemoto, A., Maeshima, K., Ikehara, T., et al. The chromosomal association of condensin II is regulated by a non-catalytic action of PP2A. *Nature Structural & Molecular Biology* (2009) 16, 1302-1308.
- Nishino, Y., Takahashi, Y., Imamoto, N., Ishikawa, T., and Maeshima, K. Three-Dimensional Visualization of a Human Chromosome Using Coherent X-ray Diffraction. *Physical Review Letters* (2009) 102, 18101
- Eltsov, M., MacLellan, K.M., Maeshima, K., et al. (Three authors had equal contribution.) Analysis of cryo-electron microscopy images does not support the existence of 30-nm chromatin fibers in mitotic chromosomes in situ. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2008) 105, 19732-7.
- Wendt, K.S., Yoshida, K., Itoh, T., et al., Cohesin is required for the transcriptional insulator function of CTCF binding sites. *Nature (Article)* (2008) 451, 796-801.
- Maeshima, K., Yahata, K., Sasaki, Y., et al. Cell cycle dependent dynamics of nuclear pores: pore-free island and lamins. *Journal of Cell Science* (2006) 119, 4442-4451.
- Maeshima, K., Eltsov, M. and Laemmli, U.K. Chromosome Structure: Improved Immuno-labeling for Electron Microscopy. *Chromosoma* (2005) 114, 365-75.
- Maeshima, K. and Laemmli, U.K. A two-step scaffolding model for the chromosome assembly. *Developmental Cell* (2003) 4, 467-480.

研究は基本的に「世界最初の発見」を目指すものなので、決して楽ではありません。際限のない努力が必要です。しかしながら、たとえ小さな発見でも、例えようのないとてもエキサイティングな体験です。「覚悟」をもって、このすばらしい体験をいっしょに味わってくれる人を探しています。

東京駅から約 1 時間 - 1 時間半です。研究室の見学も歓迎します。まずは前島までメールでご連絡下さい。

大学共同利用機関法人・情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所・構造遺伝学研究センター・生体高分子研究室
 411-8540 静岡県三島市谷田 1111 電話：055-981-6864 e-mail: kmaeshim@lab.nig.ac.jp