

Title	小分子非コードRNAによる生殖ゲノム安定性維持メカニズム
Sub Title	Preserving the germline genome integrity by small non-coding RNAs
Author	岩崎, 由香(Iwasaki, Yuka W.)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>PIWI-interacting RNA (piRNA) は、生殖組織に特異的に発現する小分子非コードRNAであり、PIWIタンパク質と複合体を形成し、トランスポゾンの発現制御を行うことでゲノムの完全性を維持している。ショウジョウバエのPIWIファミリータンパク質のなかでもPiwiは、抑制性ヒストン修飾であるH3K9me3マークとリンカーヒストンH1を伴うヘテロクロマチン形成を介して標的の転写抑制している。さらに最近、私たちは、Piwiが核内RNA輸出因子Nxf2と複合体を形成していることを明らかにした。</p> <p>Piwi-piRNAによる制御を受けるクロマチン因子をスクリーニングするために、Chromatin Enrichment for Proteomics (ChEP) 解析を行った結果、Piwiノックダウン条件下でLaminのクロマチンへの結合量の減少が同定された。さらに、Lamin DamID-seqを用いて、piRNAの標的となるトランスポゾンをコードするクロマチン領域がPiwiおよびNxf2依存的にLaminの近傍に局在していることを明らかにした。これらの変化がゲノム高次構造に影響する可能性を検討するためにHi-C解析を行った結果、PiwiやNxf2を欠損させると、TAD間相互作用が増加し、TAD内相互作用が減少することが明らかとなった。興味深いことに、活性型ヒストン修飾の変化は、クロマチンの核内局在の変化と一致しており、抑制型ヒストン修飾はゲノムの高次構造変化と相関していた。これらの結果は、Piwi-piRNA複合体が核内構造の段階的な変化を引き起こすことで、ヘテロクロマチン形成を促進していることを示唆している。これらの研究成果は、小分子非コードRNAがその制御を介してゲノムの構造をダイナミックに制御していることを示唆する。</p> <p>PIWI-interacting RNAs (piRNAs) are germline-specific small RNAs that form effector complexes with PIWI proteins to preserve genomic integrity by repressing transposable elements (TEs). Among PIWI-clade proteins in Drosophila, Piwi transcriptionally silences its targets via heterochromatin formation characterized by H3K9me3 marks and the linker histone H1. Recently, we showed that Piwi forms a complex with Nxf2, a nuclear RNA export factor variant. Here, we performed chromatin enrichment for proteomics (ChEP) analysis and detected a decrease of nuclear Lamin association to chromatin upon Piwi depletion. Using Lamin DamID-seq, we further identified those chromatin regions which code piRNA target TEs are localized near Lamins, and both Piwi and Nxf2 are necessary for the localization. Furthermore, Hi-C analysis revealed that depletion of Piwi or Nxf2 results in the decrease of intra-TAD interaction and an increase of inter-TAD interaction, specific to TADs which harbor Piwi-piRNA target TEs. Interestingly, changes of active histone marks were in line with changes in nuclear localization of chromatin, where repressive histone marks were associated with chromatin conformational change. These results suggest that Piwi-piRNA complexes promote heterochromatin formation by causing step-wise changes in nuclear architecture.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200115

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	専任講師	補助額	1,000 (特A)千円
	氏名	岩崎 由香	氏名 (英語)	Yuka W. Iwasaki		
研究課題 (日本語)						
小分子非コード RNA による生殖ゲノム安定性維持メカニズム						
研究課題 (英訳)						
Preserving the germline genome integrity by small non-coding RNAs						
1. 研究成果実績の概要						
<p>PIWI-interacting RNA (piRNA) は、生殖組織に特異的に発現する小分子非コード RNA であり、PIWI タンパク質と複合体を形成し、トランスポゾンの発現制御を行うことでゲノムの完全性を維持している。ショウジョウバエの PIWI ファミリータンパク質のなかでも Piwi は、抑制性ヒストン修飾である H3K9me3 マークとリンカーヒストン H1 を伴うヘテロクロマチン形成を介して標的の転写抑制している。さらに最近、私たちは、Piwi が核内 RNA 輸出处因子 Nxf2 と複合体を形成していることを明らかにした。</p> <p>Piwi-piRNA による制御を受けるクロマチン因子をスクリーニングするために、Chromatin Enrichment for Proteomics (ChEP) 解析を行った結果、Piwi ノックダウン条件下で Lamin のクロマチンへの結合量の減少が同定された。さらに、Lamin DamID-seq を用いて、piRNA の標的となるトランスポゾンにコードするクロマチン領域が Piwi および Nxf2 依存的に Lamin の近傍に局在していることを明らかにした。これらの変化がゲノム高次構造に影響する可能性を検討するために Hi-C 解析を行った結果、Piwi や Nxf2 を欠損させると、TAD 間相互作用が増加し、TAD 内相互作用が減少することが明らかとなった。興味深いことに、活性型ヒストン修飾の変化は、クロマチンの核内局在の変化と一致しており、抑制型ヒストン修飾はゲノムの高次構造変化と相関していた。これらの結果は、Piwi-piRNA 複合体が核内構造の段階的な変化を引き起こすことで、ヘテロクロマチン形成を促進していることを示唆している。これらの研究成果は、小分子非コード RNA がその制御を介してゲノムの構造をダイナミックに制御していることを示唆する。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>PIWI-interacting RNAs (piRNAs) are germline-specific small RNAs that form effector complexes with PIWI proteins to preserve genomic integrity by repressing transposable elements (TEs). Among PIWI-clade proteins in Drosophila, Piwi transcriptionally silences its targets via heterochromatin formation characterized by H3K9me3 marks and the linker histone H1. Recently, we showed that Piwi forms a complex with Nxf2, a nuclear RNA export factor variant. Here, we performed chromatin enrichment for proteomics (ChEP) analysis and detected a decrease of nuclear Lamin association to chromatin upon Piwi depletion. Using Lamin DamID-seq, we further identified those chromatin regions which code piRNA target TEs are localized near Lamins, and both Piwi and Nxf2 are necessary for the localization. Furthermore, Hi-C analysis revealed that depletion of Piwi or Nxf2 results in the decrease of intra-TAD interaction and an increase of inter-TAD interaction, specific to TADs which harbor Piwi-piRNA target TEs. Interestingly, changes of active histone marks were in line with changes in nuclear localization of chromatin, where repressive histone marks were associated with chromatin conformational change. These results suggest that Piwi-piRNA complexes promote heterochromatin formation by causing step-wise changes in nuclear architecture.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Yuka W. Iwasaki	Nuclear architectural changes during the establishment of Piwi-piRNA mediated silencing	第 43 回日本分子生物学会年会	2020 年 12 月			
Yuka W. Iwasaki	Regulation of non-coding genome: Transposable element silencing by PIWI-piRNAs	ASMI BioInfo Summer 2020	2020 年 12 月			
Toshiki Takenouchi#, Yuka W. Iwasaki# (#:co-first author), Sei Harada, Hirotsugu Ishizu, Yoshifumi Uwamino, Shunsuke Uno, Asami Osada, Kodai Abe, Naoki Hasegawa, Mitsuru Murata, Toru Takebayashi, Koichi Fukunaga, Hideyuki Saya, Yuko Kitagawa, Masayuki Amagai, Haruhiko Siomi, Kenjiro Kosaki	Clinical Utility of SARS-CoV-2 Whole Genome Sequencing in Deciphering Source of Infection	Journal of Hospital Infection	2020 年 10 月			
Ishino K, Hasuwa H, Yoshimura J, Iwasaki YW, Nishihara H, Seki NM, Hirano T, Tsuchiya M, Ishizaki H, Masuda H, Kuramoto T, Saito K, Sakakibara Y, Toyoda A, Itoh T, Siomi MC, Morishita S, Siomi H.	Hamster PIWI proteins bind to piRNAs with stage-specific size variations during oocyte maturation	Nucleic Acids Research	2021 年 2 月			

Yuka W. Iwasaki	Piwi-piRNA mediated silencing induces step-wise nuclear architectural changes	JSDB/APDBA Symposium	2021 年 2 月
-----------------	---	----------------------	------------