

Title	非コードRNAとトランスポゾンが形作る核内高次構造体の理解
Sub Title	Nuclear structure formation by non-coding RNAs and transposons
Author	岩崎, 由香(Iwasaki, Yuka W.)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2022
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2021. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>PIWI-interacting RNA ( piRNA ) は、生殖細胞特異的に発現する小分子RNAであり、PIWIタンパク質と複合体 ( PIWI-piRNA複合体 ) を形成し、トランスポゾン ( 転移因子 ) を抑制することでゲノムの安定性維持に主要な役割を果たしている。ショウジョウバエのPiwiは、ヘテロクロマチン形成を介して標的トランスポゾンを抑制する。PiwiとRNA核外輸送タンパク質バリエーションであるNxf2を含む複合体が形成され、この複合体が引き起こすH3K9me3ヒストン修飾やリンカーヒストンH1の結合により転写が抑制される。本研究では、ChEP法とDamID-seq法を用いて、Piwi/Nxf2に依存したpiRNA標的クロマチン領域と核ラミンとの相互作用を明らかにした。PiwiとNxf2を欠損させた細胞のHi-C解析では、piRNA標的トランスポゾンを含む領域で、TAD内相互作用が減少し、TAD間相互作用が増加していることが明らかになった。レポーター上にPiwi-piRNA制御を強制的に繋留する実験系を用いて、Piwi-piRNA/Nxf2を介したpiRNA標的クロマチン領域の転写制御を時系列的に解析した。その結果、活性型ヒストン修飾の除去と核膜周辺への局在変化に続いて、クロマチンの構造変化、H3K9me3の付加やH1の結合が段階的に起こることが明らかとなった。以上の結果から、Piwi-piRNA経路がトランスポゾン領域の転写制御にあたり段階的に形成する核内構造体の実態を明らかにすることができた ( Iwasaki et. al., The EMBO Journal 2021; Ohtani et. al., Development, Growth &amp; Differentiation 2021 )。</p> <p>さらに、Piwi-piRNA制御の哺乳類での保存性を解明するため、ハムスターをモデル生物とした解析を進めた。その結果、ハムスターでもショウジョウバエと同様にトランスポゾンの制御を介したゲノム安定性維持機構が生殖組織の正常な発生に必要な不可欠であることが明らかとなった ( Ishino et. al., Nucleic Acids Research 2021; Hasuwa et. al., Nature Cell Biology 2021 )。</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. We identified a silencing complex that plays a central role in transcriptional silencing mediated by Piwi-piRNA. This complex consists of four proteins, Piwi-Panx-Nxf2-p15. Additionally, we identified that this complex is capable of regulating not only the local chromatin state but also nuclear localization and chromatin conformation. Piwi and Nxf2 localize chromatin regions that code piRNA target TEs to the nuclear periphery. Furthermore, depletion of Piwi or Nxf2 results in decreased intra-TAD interactions at those regions. Ectopic targeting of Nxf2 indicated that the regulation initiates by co-transcriptional repression of the target reporter coupling with the removal of active histone marks and nuclear periphery localization. Continuous silencing involves the increase of H3K9me3 marks and H1 and the decrease of intra-TAD interactions. These results suggest that Piwi-piRNA complexes promote heterochromatin formation by causing step-wise changes in nuclear architecture ( Iwasaki et. al., The EMBO Journal 2021; Ohtani et. al., Development, Growth &amp; Differentiation 2021 ) .</p> <p>Additionally, to elucidate the conserved mechanism of Piwi-piRNA regulation in mammals, we analyzed PIWI-piRNA functions using golden hamster as a model organism. This revealed that the mechanism of maintaining genome stability via transposon regulation is essential for the development of reproductive tissues also in mammals, as in case of Drosophila (Ishino et. al., Nucleic Acids Research 2021; Hasuwa et. al., Nature Cell Biology 2021).</p>
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20210002-0020">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20210002-0020</a>

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	准教授	補助額	1,500 千円
	氏名	岩崎 由香	氏名 (英語)	Yuka W. Iwasaki		
研究課題 (日本語)						
非コード RNA とトランスポゾンが形作る核内高次構造体の理解						
研究課題 (英訳)						
Nuclear structure formation by non-coding RNAs and transposons						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
岩崎 由香 (Yuka W. Iwasaki)		医学部・分子生物学教室・准教授				
1. 研究成果実績の概要						
<p>PIWI-interacting RNA (piRNA) は、生殖細胞特異的に発現する小分子 RNA であり、PIWI タンパク質と複合体 (PIWI-piRNA 複合体) を形成し、トランスポゾン (転移因子) を抑制することでゲノムの安定性維持に主要な役割を果たしている。ショウジョウバエの Piwi は、ヘテロクロマチン形成を介して標的トランスポゾンを抑制する。Piwi と RNA 核外輸送タンパク質バリエーションである Nxf2 を含む複合体が形成され、この複合体が引き起こす H3K9me3 ヒストン修飾やリンカーヒストン H1 の結合により転写が抑制される。本研究では、ChEP 法と DamID-seq 法を用いて、Piwi/Nxf2 に依存した piRNA 標的クロマチン領域と核ラミンとの相互作用を明らかにした。Piwi と Nxf2 を欠損させた細胞の Hi-C 解析では、piRNA 標的トランスポゾンを含む領域で、TAD 内相互作用が減少し、TAD 間相互作用が増加していることが明らかになった。レポーター上に Piwi-piRNA 制御を強制的に繫留する実験系を用いて、Piwi-piRNA/Nxf2 を介した piRNA 標的クロマチン領域の転写制御を時系列的に解析した。その結果、活性型ヒストン修飾の除去と核膜周辺への局在変化に続いて、クロマチンの構造変化、H3K9me3 の付加や H1 の結合が段階的に起こることが明らかとなった。以上の結果から、Piwi-piRNA 経路がトランスポゾン領域の転写制御にあたり段階的に形成する核内構造体の実態を明らかにすることができた (Iwasaki et. al., The EMBO Journal 2021; Ohtani et. al., Development, Growth &amp; Differentiation 2021)。</p> <p>さらに、Piwi-piRNA 制御の哺乳類での保存性を解明するため、ハムスターをモデル生物とした解析を進めた。その結果、ハムスターでもショウジョウバエと同様にトランスポゾンの制御を介したゲノム安定性維持機構が生殖組織の正常な発生に必要不可欠であることが明らかとなった (Ishino et. al., Nucleic Acids Research 2021; Hasuwa et. al., Nature Cell Biology 2021)。</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. We identified a silencing complex that plays a central role in transcriptional silencing mediated by Piwi-piRNA. This complex consists of four proteins, Piwi-Panx-Nxf2-p15. Additionally, we identified that this complex is capable of regulating not only the local chromatin state but also nuclear localization and chromatin conformation. Piwi and Nxf2 localize chromatin regions that code piRNA target TEs to the nuclear periphery. Furthermore, depletion of Piwi or Nxf2 results in decreased intra-TAD interactions at those regions. Ectopic targeting of Nxf2 indicated that the regulation initiates by co-transcriptional repression of the target reporter coupling with the removal of active histone marks and nuclear periphery localization. Continuous silencing involves the increase of H3K9me3 marks and H1 and the decrease of intra-TAD interactions. These results suggest that Piwi-piRNA complexes promote heterochromatin formation by causing step-wise changes in nuclear architecture (Iwasaki et. al., The EMBO Journal 2021; Ohtani et. al., Development, Growth &amp; Differentiation 2021).</p> <p>Additionally, to elucidate the conserved mechanism of Piwi-piRNA regulation in mammals, we analyzed PIWI-piRNA functions using golden hamster as a model organism. This revealed that the mechanism of maintaining genome stability via transposon regulation is essential for the development of reproductive tissues also in mammals, as in case of Drosophila (Ishino et. al., Nucleic Acids Research 2021; Hasuwa et. al., Nature Cell Biology 2021).</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)			
Hidetoshi Hasuwa, Yuka W. Iwasaki, Wan Kin Au Yeung, Kyoko Ishino, Harumi Masuda, Hiroyuki Sasaki, Haruhiko Siomi	Production of functional oocytes requires maternally expressed PIWI genes and piRNAs in golden hamsters	Nature Cell Biology	2021年9月			
Yuka W. Iwasaki, Sira Sriswasdi, Yasuha Kinugasa, Jun Adachi, Yasunori Horikoshi, Aoi Shibuya, Wataru Iwasaki, Satoshi Tashiro, Takeshi Tomonaga, Haruhiko Siomi	Piwi-piRNA complexes induce stepwise changes in nuclear architecture at target loci	The EMBO Journal	2021年8月			
Hitoshi Ohtani, Yuka W. Iwasaki	Rewiring of chromatin state and gene expression by transposable elements	Development, Growth & Differentiation	2021年5月			

<p>Kyoko Ishino, Hidetoshi  Hasuwa, Jun Yoshimura,  Yuka W Iwasaki, Hidenori  Nishihara, Naomi M Seki,  Takamasa Hirano, Marie  Tsuchiya, Hinako Ishizaki,  Harumi Masuda, Tae  Kuramoto, Kuniaki Saito,  Yasubumi Sakakibara,  Atsushi Toyoda, Takehiko  Itoh, Mikiko C Siomi, Shinichi  Morishita, Haruhiko Siomi</p>	<p>Hamster PIWI proteins bind to  piRNAs with stage-specific size  variations during oocyte maturation</p>	<p>Nucleic Acids Research</p>	<p>2021 年 3 月</p>
---	--	-------------------------------	-------------------