

|                  |  |
|------------------|--|
| 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 architectural regulation by non-coding RNA and transposon  |
| 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 (2022. )   |
| JaLC DOI         |  |
| Abstract         | <p>本研究では、非コードゲノムの大きな割合を占めるトランスポゾンにヘテロクロマチン形成を介して抑制する非コードRNAに着目する。哺乳類を含む幅広い生物種の生殖組織において、活性化したトランスポゾンとその周辺領域をヘテロクロマチン化することで発現制御を行い、生殖ゲノムの安定性を維持する機構が知られている。この発現制御システムの中核として機能するのは、PIWI-interacting RNA (piRNA)と呼ばれる20-30塩基長の非コード小分子RNAである。piRNAは主にトランスポゾンに由来し、PIWIタンパク質群と複合体を形成する。ショウジョウバエPIWIタンパク質の一種であるPiwiは核に局在し、piRNAやヘテロクロマチン形成誘導因子と複合体を形成し (PPNp複合体と命名した)、標的トランスポゾンの新生RNAに結合することで、その転写を抑制する。ショウジョウバエをモデルとした研究が進む一方で、哺乳類による制御については未だ不明な部分が多い。</p> <p>近年、マウスにおけるPPNp複合体構成因子の機能ホモログと考えられる新規因子Spocd1が同定された[Zoch et al. Nature (2020)]。Spocd1の発現は生殖組織特異的であるものの、ショウジョウバエPPNp複合体と同様にその下流因子はユニバーサルな因子である可能性を考え、マウスES細胞を用いてSpocd1をDNAに繫留する実験系を構築した。その結果、Spocd1の繫留依存的にレポーター遺伝子のヘテロクロマチン形成を介した発現制御を観察することができた。興味深いことに、Spocd1の繫留実験結果から、これまで考えられてきたモデルとは異なり、Spocd1はクロマチン上で作用することで標的遺伝子の発現を抑制する可能性が示唆された。これらの解析結果から、哺乳類における新たな小分子RNA転写抑制モデルを提唱する。さらにこの繫留実験を応用し、任意のゲノム領域をヘテロクロマチン化する技術の開発を目指す。</p> <p>Heterochromatin is vital to sustaining stable chromosome structure and gene expression patterns, and its dysregulation can cause various diseases. Some classes of small RNAs can regulate their target genes via heterochromatin formation. 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). Importantly, this regulation mechanism is conserved among a wide range of species. Among PIWI-clade proteins in Drosophila, Piwi transcriptionally silences its targets via heterochromatin formation characterized by H3K9me3 marks and the linker histone H1. We and the other groups 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 encode piRNA target TEs to the nuclear periphery. Furthermore, depletion of Piwi or Nxf2 results in decreased intra-TAD interactions in 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.</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=KO12003001-20220003-0013">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20220003-0013</a>  |

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                       | 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 Architectural Regulation by Non-coding RNA and Transposon  |   |  |                          |                 |     |          |
| 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>本研究では、非コードゲノムの大きな割合を占めるトランスポゾンにヘテロクロマチン形成を介して抑制する非コード RNA に着目する。哺乳類を含む幅広い生物種の生殖組織において、活性化したトランスポゾンとその周辺領域をヘテロクロマチン化することで発現制御を行い、生殖ゲノムの安定性を維持する機構が知られている。この発現制御システムの中核として機能するのは、PIWI-interacting RNA (piRNA)と呼ばれる 20-30 塩基長の非コード小分子 RNA である。piRNA は主にトランスポゾンに由来し、PIWI タンパク質群と複合体を形成する。ショウジョウバエ PIWI タンパク質の一種である Piwi は核に局在し、piRNA やヘテロクロマチン形成誘導因子と複合体を形成し (PPNp 複合体と命名した)、標的トランスポゾンの新生 RNA に結合することで、その転写を抑制する。ショウジョウバエをモデルとした研究が進む一方で、哺乳類による制御については未だ不明な部分が多い。</p> <p>近年、マウスにおける PPNp 複合体構成因子の機能ホモログと考えられる新規因子 Spocd1 が同定された [Zoch et al. Nature (2020)]。Spocd1 の発現は生殖組織特異的であるものの、ショウジョウバエ PPNp 複合体と同様にその下流因子はユニバーサルな因子である可能性を考え、マウス ES 細胞を用いて Spocd1 を DNA に繫留する実験系を構築した。その結果、Spocd1 の繫留依存的にレポーター遺伝子のヘテロクロマチン形成を介した発現制御を観察することができた。興味深いことに、Spocd1 の繫留実験結果から、これまで考えられてきたモデルとは異なり、Spocd1 はクロマチン上で作用することで標的遺伝子の発現を抑制する可能性が示唆された。これらの解析結果から、哺乳類における新たな小分子 RNA 転写抑制モデルを提唱する。さらにこの繫留実験を応用し、任意のゲノム領域をヘテロクロマチン化する技術の開発を目指す。</p>   |   |  |                          |                 |     |          |
| 2. 研究成果実績の概要 (英訳)  |   |  |                          |                 |     |          |
| <p>Heterochromatin is vital to sustaining stable chromosome structure and gene expression patterns, and its dysregulation can cause various diseases. Some classes of small RNAs can regulate their target genes via heterochromatin formation. 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). Importantly, this regulation mechanism is conserved among a wide range of species. Among PIWI-clade proteins in Drosophila, Piwi transcriptionally silences its targets via heterochromatin formation characterized by H3K9me3 marks and the linker histone H1. We and the other groups 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 encode piRNA target TEs to the nuclear periphery. Furthermore, depletion of Piwi or Nxf2 results in decreased intra-TAD interactions in 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.</p> |   |  |                          |                 |     |          |
| 3. 本研究課題に関する発表   |   |  |                          |                 |     |          |
| 発表者氏名<br>(著者・講演者)  | 発表課題名<br>(著書名・演題)   | 発表学術誌名<br>(著書発行所・講演学会)   | 学術誌発行年月<br>(著書発行年月・講演年月) |                 |     |          |
| Chikara Takeuchi, Moe Yokoshi, Shu Kondo, Aoi Shibuya, Kuniaki Saito, Takashi Fukaya, Haruhiko Siomi, Yuka W. Iwasaki  | Mod(mdg4) variants repress telomeric retrotransposon HeT-A by blocking subtelomeric enhancers | Nucleic Acids Research   | 2022年11月11日              |                 |     |          |
| Chikara Takeuchi, Kensaku Murano, Mitsuru Ishikawa, Hideyuki Okano, Yuka W. Iwasaki  | Generation of Stable Drosophila Ovarian Somatic Cell Lines Using the piggyBac System          | Methods in Molecular Biology   | 2022年7月8日                |                 |     |          |
| Yuka W. Iwasaki  | Co-transcriptional silencing and heterochromatin formation by nuclear PIWI-piRNA complex      | Cold Spring Harbor Asia "RNA biology meeting"                                | 2022年12月8日               |                 |     |          |
| Yuka W. Iwasaki  | Nuclear architectural changes upon small RNA mediated silencing                               | The 10th Keio-Stanford Webinar: Functional Genomics (SLDDDRS Webinar Series) | 2022年10月1日               |                 |     |          |
| Yuka W. Iwasaki  | Understanding and reconstructing small RNA-mediated heterochromatin formation                 | Japan-UK Regulation through Chromatin Conference                             | 2022年8月23日               |                 |     |          |