構造解析ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
胡桃坂　仁志（東京大学定量生命科学研究所・教授）

エピジェネティクスの基盤原理解明と創薬のためのヒストンおよび再構成クロマチンの生産

補助事業分担者（所属・職名）
林　剛介（名古屋大学大学院工学研究科・准教授）、油谷　浩幸（東京大学先端科学技術研究センター・特任研究員）

発表者：堀越　直樹（東京大学定量生命科学研究所・准教授）

概要

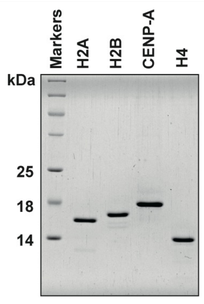
本事業における支援では、補助事業代表者である胡桃坂が確立した500種類以上のヒストンライブラリー（翻訳後修飾を模倣したヒストン、ヒストンバリアント、ヒストン変異体、様々な生物種のヒストン等）を用いたクロマチン再構成技術と、分担者である林の有する複数の修飾アミノ酸を含む修飾ヒストンペプチド及び全長の修飾ヒストンの合成技術を中核とする。これらの基盤技術によって生産した多様なヒストン、ヒストンペプチド、及び再構成クロマチンを研究者に提供し、クロマチン及びエピジェネティクス研究の加速度的な発展を支援することが本支援の目的である。現在までに49件の支援を行い、支援の成果として24報の学術論文が発表されている。また、高度化研究においては、①生体内の多様なエピゲノム情報を含むヌクレオソーム複合体の調製技術の確立及び構造・性状解析、②エピジェネティクス制御分子のスクリーニング系の確立、③疾患特異的なクロマチン構造の解明を目指し、研究を推進してきた。現在までに、高度化の成果を50報以上の学術論文として発表した。これらの高度化研究は、クロマチン構造によるエピジェネティックなゲノムDNA機能制御機構や疾患との関連を理解するのに重要な知見を与えるものであり、今後、疾患特異的クロマチン構造を標的としたエピゲノム創薬へ発展することが期待される。

支援の内容

様々なヒストンの精製

ヒストンライブラリー

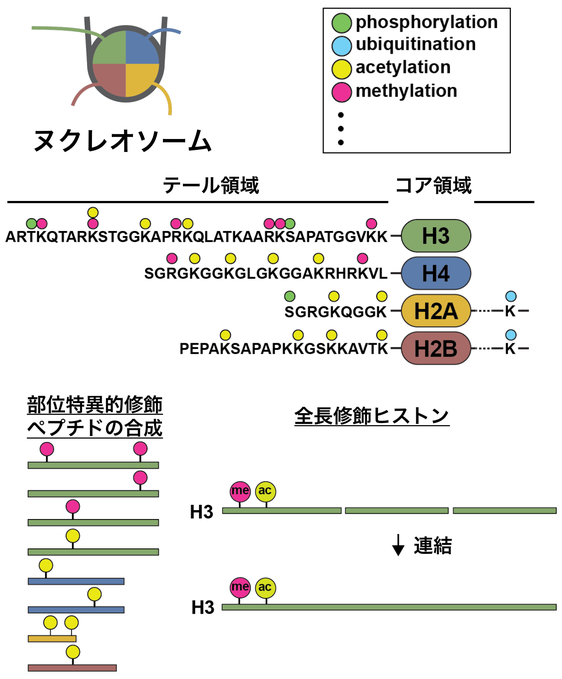
- ヒトのヒストンバリアント：42種
  H2A, H2A.B, H2A.X, H2A.Z, TH2A, H2B, TSH2B, H3.1, H3.2, H3.3, H3T, H3.5, H3.X, H3.Y, H4など.
- 非天然アミノ酸を含むヒストン：67種
  H2A K119, H2B K12, H3 K4, H3 K9, H3 K36, H3 K79, H3 K122, H4 K20, H4 K31, H4 K59, H4 K77のユビキチン、メチル化、アセチル化、リン酸化、H2AZ S139リン酸化(γH2AX)
- 代表的なモデル生物のヒストン：54種
  マウス、アフリカツメガエル、出芽酵母、分裂酵母、ニワトリ、シロイヌナズナ、イネなどのヒストン
- 寄生虫由来のヒストン：18種
  リーシュマニア原虫、マラリア原虫、ランブル鞭毛虫、微胞子虫などのヒストン
- ヒストン変異体：281種
  がん関連点変異体、テール領域欠失ヒストン、ヒストンバリアント特異的アミノ酸の点変異体など
- アフィニティータグ融合ヒストン：44種
  FLAG-tag、HA-tag、GST-tag、Ubiquitin-tagなどを融合したヒストン



凍結乾燥したヒストン

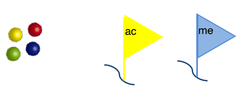


修飾アミノ酸を含むヒストンペプチド及び全長ヒストンの合成



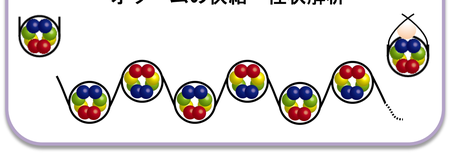
支援１

ヒストン及び修飾ヒストンペプチドの供給・性状解析



支援２

ヌクレオソーム、クロマトソーム、ポリヌクレオソームの供給・性状解析



支援３

クロマチン結合タンパク質とヌクレオソーム複合体の供給・性状解析



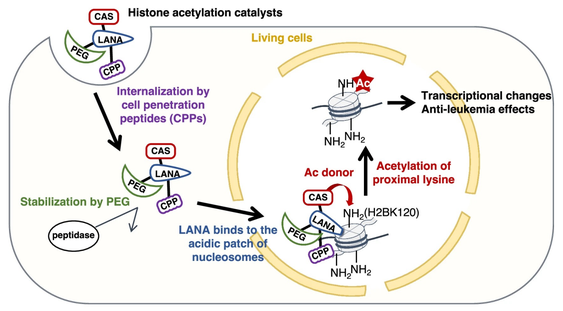
支援の成果

49件の支援（2026年8月現在）
[21件支援完了、28件支援中]

支援による発表論文：24報

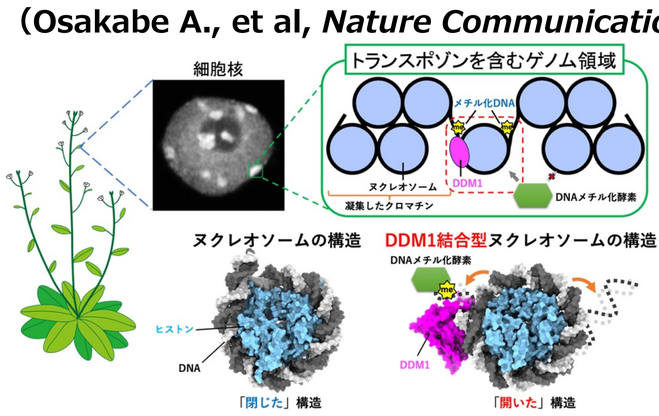
成果例 1

白血病細胞のエピゲノム状態を調節する分子の開発に成功！
（Yamanashi Y., et al, *Nature Communications*, 2025）



成果例 2

トランスポゾン発現抑制に必要なエピゲノム維持機構の解明に成功！
（Osakabe A., et al, *Nature Communications*, 2024）



東京大学定量生命科学研究所プレスリリース
https://www.iqb.u-tokyo.ac.jp/pressrelease/20240711/

高度化における研究背景・目的

真核生物の細胞核内において、多様なクロマチン状態の変動が転写、複製、修復、組換え等のゲノムDNAの機能発現制御に重要であると考えられる。この制御機構が破綻することでがんをはじめとする様々な疾患が引き起こされることが明らかになってきた。

本高度化研究では、ゲノムDNAの機能発現制御に重要なクロマチン構造や疾患に関連したクロマチン構造の解明を目的として、多様なクロマチンとクロマチン結合因子との複合体の調製法確立、構造解析、及び機能解析を推進している。これらの研究は、疾患細胞における異常なクロマチンの構造基盤の理解を深めるとともに、新たな治療戦略の開発に向けた基盤的知見を提供するものである。

高度化１ 多様なクロマチン試料の調製技術の確立

生体内の多様なエピゲノム情報を含むヌクレオソーム複合体の調製技術の確立及び構造・性状解析

高度化２ エピジェネティック制御因子を標的としたのスクリーニング系の確立

ヌクレオソーム及びヌクレオソーム結合因子を標的とした低分子化合物のハイスループットスクリーニング系の確立とヒット化合物の探索

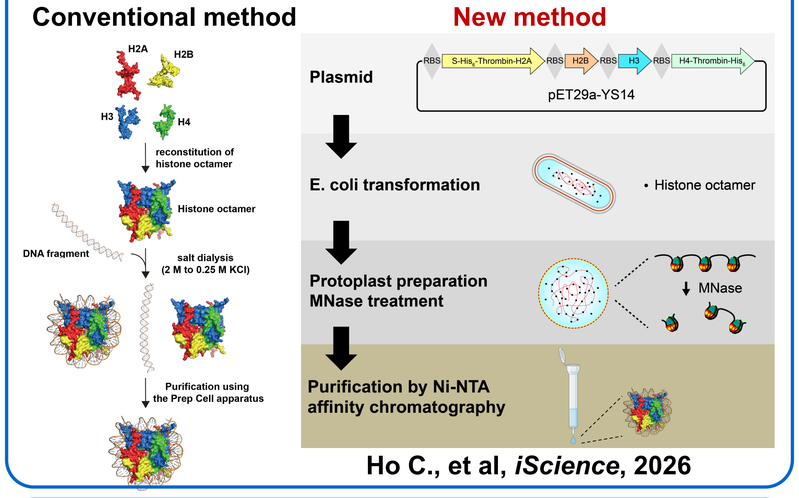
高度化３ 疾患特異的なクロマチン構造の解明

様々な疾患細胞において高発現あるいは変異が導入されたクロマチン結合因子とヌクレオソームとの複合体の構造・性状解析

本発表に関して開示すべき利益相反(COI)関係にある企業・法人組織や営利を目的とした団体はありません。

高度化の成果

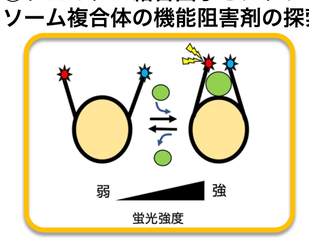
大腸菌内ヌクレオソーム再構成系の確立



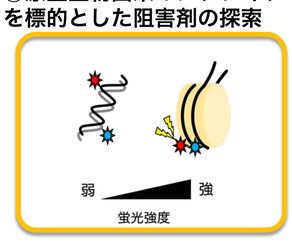
Ho C., et al, *iScience*, 2026

ヌクレオソームおよびヌクレオソーム結合因子を標的とした低分子化合物のハイスループットスクリーニング

①クロマチン結合因子とヌクレオソーム複合体の機能阻害剤の探索



②原生生物由来のヌクレオソームを標的とした阻害剤の探索

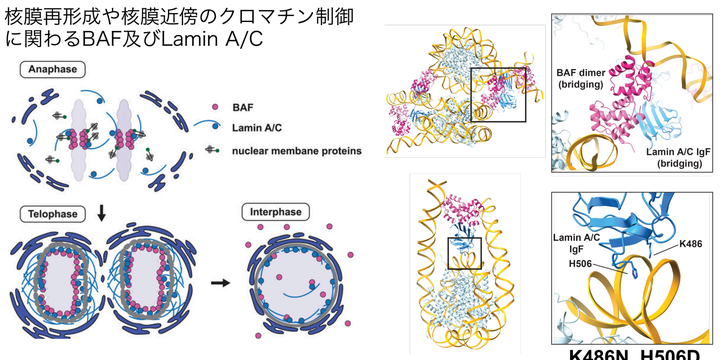


（東京大学薬学系研究科創薬機構との連携）

- ✓ 蛍光DNAを含むヌクレオソームを用いたスクリーニング系の確立
- ✓ 20万化合物のスクリーニングを実施、候補化合物の同定
- ✓ 候補化合物及び類縁体化合物の評価

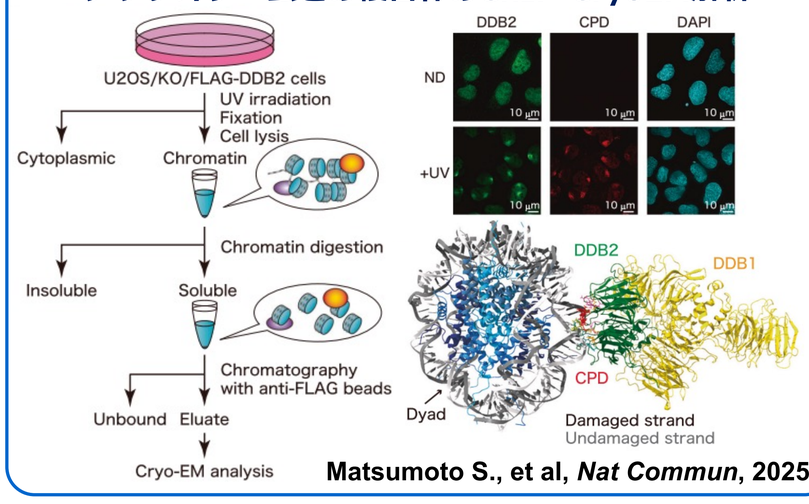
Laminopathyの原因タンパク質とヌクレオソームとの複合体の構造解明

核膜再形成や核膜近傍のクロマチン制御に関わるBAF及びLamin A/C



Horikoshi N., et al, *Nat Commun*, 2025

色素性乾皮症の原因タンパク質UV-DDBとヌクレオソームとの複合体のChIP-CryoEM解析



Matsumoto S., et al, *Nat Commun*, 2025