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）

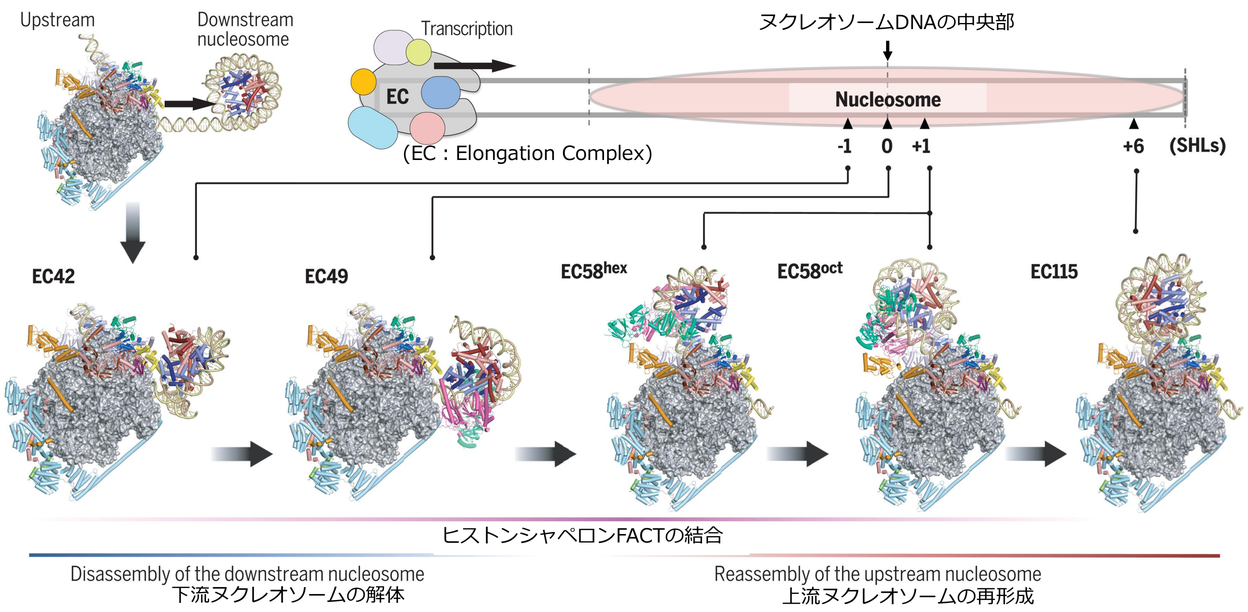
発表者：Chen Zhihui（東京大学定量生命科学研究所・特任研究員）

高度化の成果

多様なクロマチン環境における転写機構の構造解析

さまざまな核内タンパク質がクロマチン上でどのように機能するかを解明することは、それらの生理機能を理解する上で必要不可欠である。本高度化研究では、多様なクロマチン基質を用いたRNAPポリメラーゼII転写複合体の調製技術を確立し、その構造解析に成功した。これにより、クロマチン構造に応じた転写制御や転写に伴うヌクレオソームの構造変換・解体・再形成、およびエピゲノム情報の維持の仕組みの解明に貢献した。さらに、細胞内からRNAポリメラーゼII複合体を調製し、その構造を決定するChIP-CryoEM法の確立にも成功した。確立した細胞内のクロマチン複合体の調製・解析技術は、他の核内タンパク質とクロマチンとの複合体の構造解析への応用も期待される。

転写に伴うヌクレオソームの解体・再形成機構の構造解明

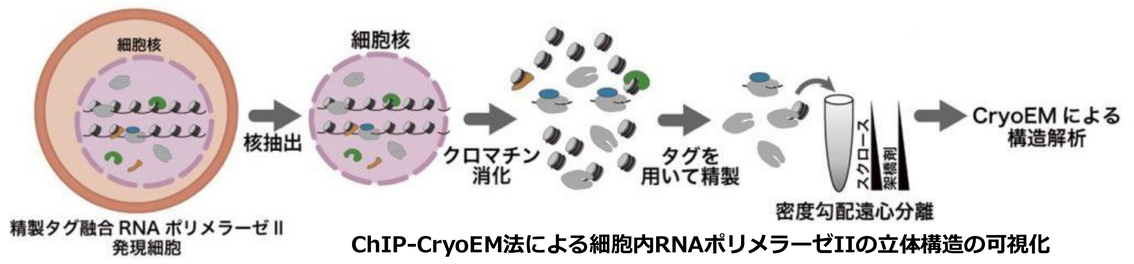


（理化学研究所　白水グループとのユニット内連携）

- ✓ ヒストンシャペロンFACT存在下で多様な転写中間体を再構成し、Cryo-EM構造解析を実施
- ✓ 転写の進行に伴うヌクレオソームの段階的な解体・再形成過程を可視化
- ✓ 遺伝子発現とクロマチン構造維持がどのように両立するかという重要な生物学的課題の解明に貢献
- ✓ 転写制御やその破綻に起因する疾患メカニズムの理解につながることが期待される

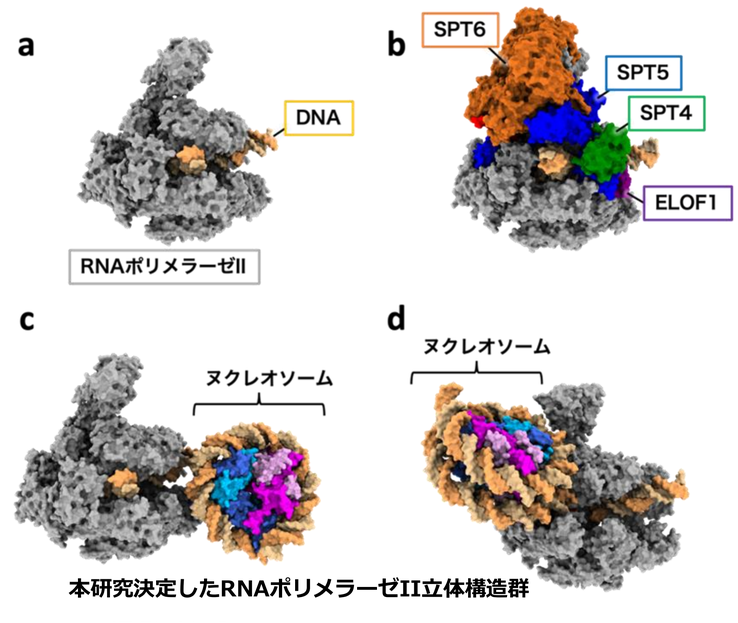
Ehara H., Kujirai, T, et al, Science, 2022

ヒト細胞内におけるRNAポリメラーゼII転写の構造可視化



ChIP-CryoEM法による細胞内RNAポリメラーゼIIの立体構造の可視化

- ✓ 細胞内のタンパク質をゲノムDNAに結合した状態で抽出（ChIP）し、クライオ電子顕微鏡解析（CryoEM）により可視化するChIP-CryoEM法を確立
- ✓ ChIP-CryoEM法により、ヒト細胞内でゲノムDNAを転写中のRNAポリメラーゼIIについて、転写伸長因子が結合した複合体を含む多様な構造状態を可視化
- ✓ さまざまなタンパク質への応用により、転写・複製・修復・組換えなどのDNA機能制御研究を加速し、疾患原理の解明や創薬への貢献が期待される



本研究決定したRNAポリメラーゼII立体構造群



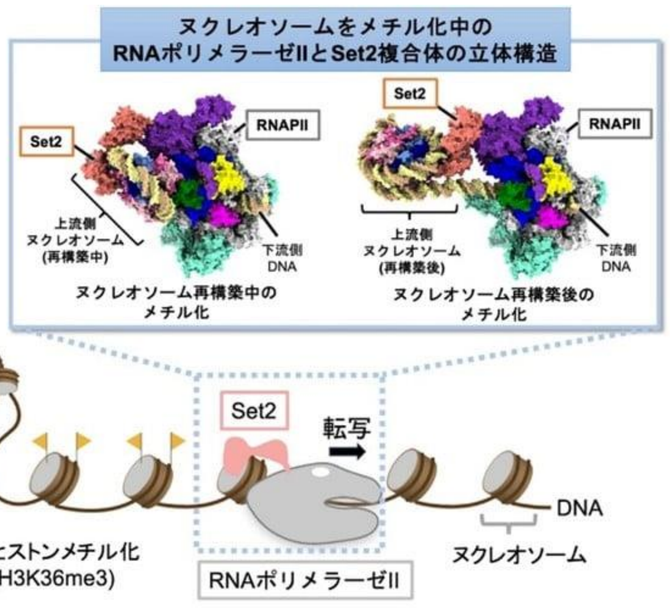
RNAポリメラーゼIIの活性中心におけるDNAとRNAの二重らせんの立体構造

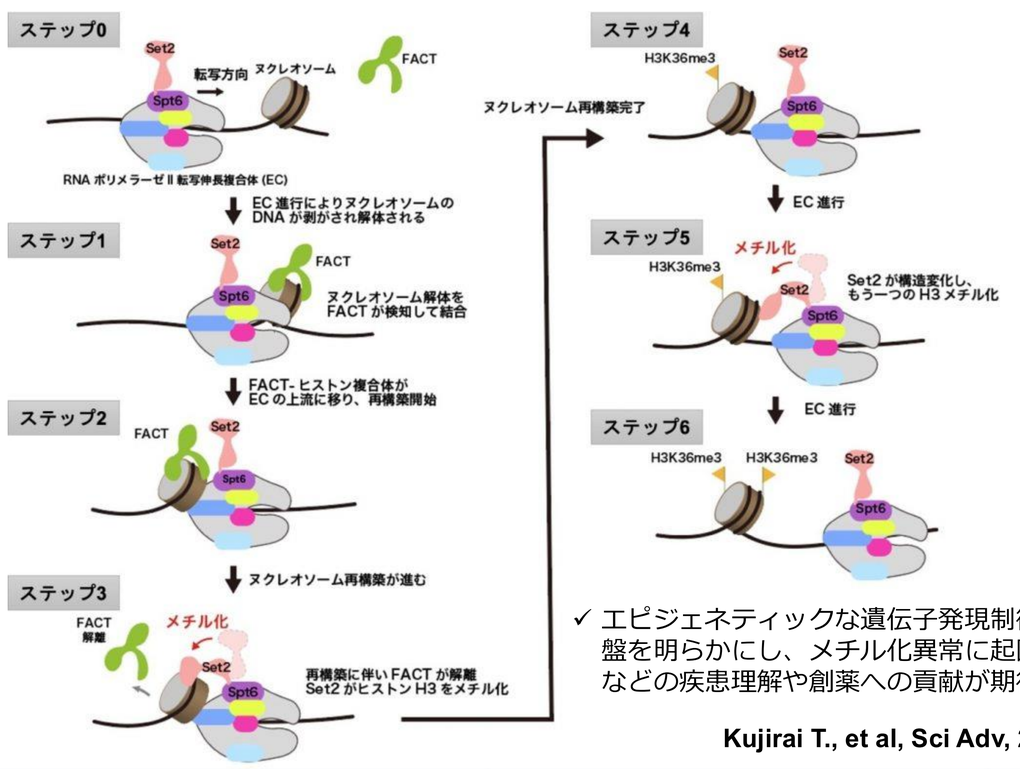
- ✓ DNAを鋳型にRNAが合成された様子が観察できるほど高分解能で解析することができました。

Kujirai T., et al, Nat Commun, 2025

転写と共役したヒストンメチル化機構の構造解析

- ✓ Set2とRNAポリメラーゼII・ヌクレオソーム複合体のCryo-EM構造を解明
- ✓ ヌクレオソームの再構築過程でSet2がH3K36me3を導入する様子を可視化し、転写とヒストンメチル化が共役する分子機構を解明

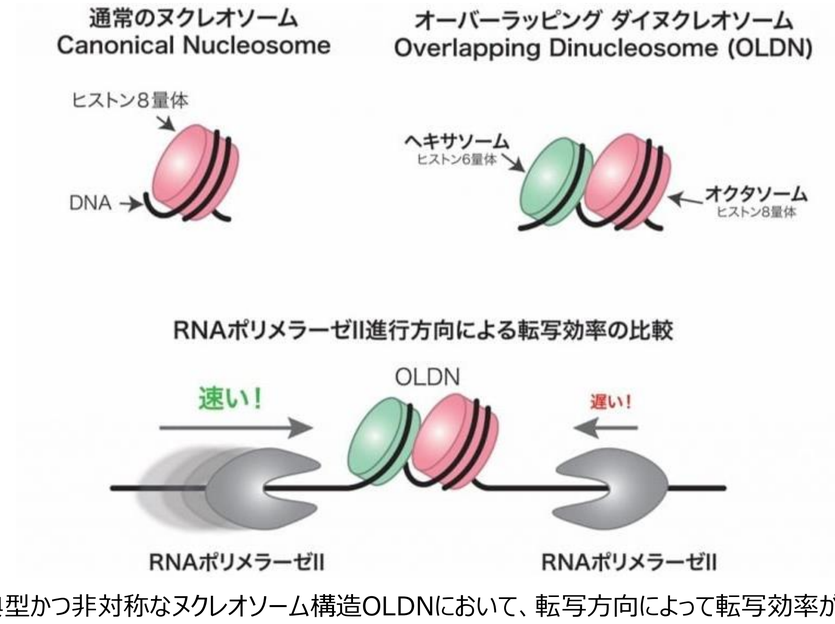




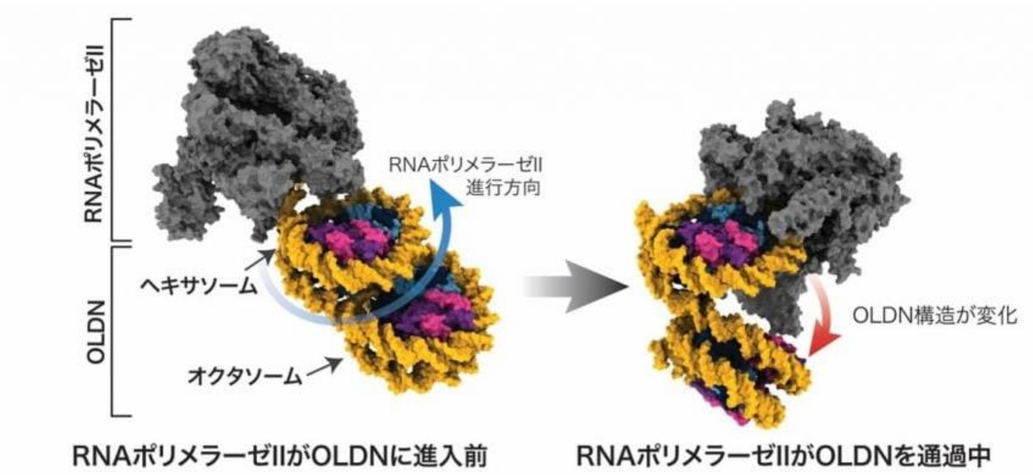
- ✓ エピジェネティックな遺伝子発現制御の構造基盤を明らかにし、メチル化異常に起因するがんなどの疾患理解や創薬への貢献が期待される

Kujirai T., et al, Sci Adv, 2026

非典型ヌクレオソーム構造における転写制御



- ✓ 非典型かつ非対称なヌクレオソーム構造OLDNにおいて、転写方向によって転写効率が異なることを発見



- ✓ Cryo-EM構造解析により、RNAポリメラーゼIIがOLDNを転写する過程を可視化
- ✓ 転写に伴うOLDNの大規模な構造変化を明らかにし、非対称な転写制御の構造基盤を解明
- ✓ 非典型ヌクレオソーム構造による転写制御の理解を深め、クロマチン構造を介した遺伝子発現制御機構の解明への貢献が期待される

Chen Z., et al, Nat Struct Mol Biol, 2026