

# コヒーシンによる転写制御と関連疾患

坂田 豊典, 白髭 克彦

コヒーシンは転写制御と染色体高次構造を連動する可能性のある因子として注目されており、染色体ループや高次構造ドメインの形成を促進することで転写を制御していると考えられている。コヒーシンとその制御因子を原因とする遺伝性疾患はコヒーシン病と呼ばれており、その代表例としてはCdLS (Cornelia de Lange syndrome) がよく知られている。最近、CdLSと類似の臨床所見を有するCHOPs症候群が報告され、その原因遺伝子はSEC (super elongation complex) のコンポーネントであるAFF4であることが示された。これらの疾患の遺伝子発現異常には相関がみられることから、コヒーシンがSECとともにRNAポリメラーゼIIの活性化を制御している可能性が考えられる。

## 1. はじめに

コヒーシンは姉妹染色分体間接着以外にも、組換え、修復、転写といったさまざまな染色体機能において重要な役割を担っている。特にヒトでは我々を含む複数のグループがインスレーターとして転写に寄与することを2008年に発見して以降<sup>1-4)</sup>、コヒーシンは転写制御と染色体高次構造を連動する可能性のある因子として大きく取り上げられるようになった。本稿では希少疾患研究により明らかにされつつある、コヒーシンによる転写制御機構についてとりあげる。

## 2. コヒーシンとは

コヒーシン複合体をその関連タンパク質とともに図1にまとめた。コヒーシン複合体は姉妹染色分体間接着因子の名のとおり、染色体複製の結果生じる姉妹染色分体を二つの娘細胞に分配される直前までつなぎ止めておく役割を有する。この役割はすべての真核生物 (酵母からヒトまで) で広く保存されており、コヒーシンの必須機能である。接着形成のメカニズムについては諸説あるが、コヒーシンリ

ングモデル (コヒーシンがリングを形成し、2本の染色体を抱え込む) を示した<sup>5)</sup>。コヒーシン複合体は、酵母からヒトまでよく保存された少なくとも四つのサブユニット (SMC1A, SMC3, SCC3/STAG, SCC1/RAD21) から構成されている。SMC1とSMC3はヒンジ領域で結合し、ヘテロ二量体を形成し、さらにそのヘッドドメインがSCC1と結合し、リング状構造をとると考えられている (図1)。コヒーシン複合体の染色体への脱着には、コヒーシンローダー複合体 (NIPBL-MAU2複合体) が必要である<sup>6,7)</sup>。染色体に結合後、SMC3がESCO1および2によりアセチル化されるとコヒーシン複合体の染色体への結合は安定化される。機能を終えたコヒーシン複合体が染色体から取り除かれると、HDAC8によりSMC3は脱アセチル化され、SCC1との結合が解消されると考えられる<sup>8)</sup>。この経路はSMC3の再利用に必要である。

## 3. コヒーシン関連疾患とその原因遺伝子

コヒーシン病 (cohesinopathy) は、姉妹染色分体接着

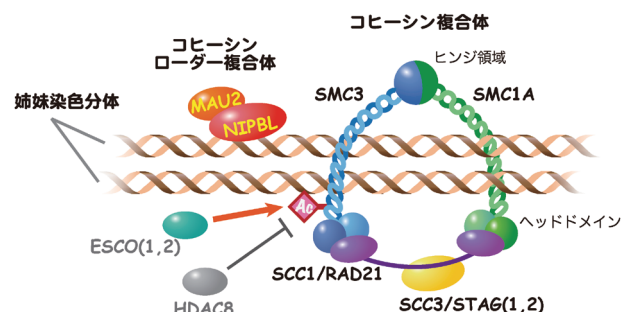


図1 コヒーシン複合体とその関連因子

東京大学分子細胞生物学研究所エピゲノム疾患研究センターゲノム情報解析研究分野 (〒113-0032 東京都文京区弥生1-1-1)

Cohesinopathy and transcriptional regulation by cohesin

Toyonori Sakata and Katsuhiko Shirahige (Laboratory of Genome Structure and Function, Research Center for Epigenetic Disease, Institute of Molecular and Cellular Biosciences, The University of Tokyo, 1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0032, Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2017.890525

© 2017 公益社団法人日本生化学会

因子（コヒーシン）とその制御因子の異常により生じる遺伝性疾患の総称である。その中で最も有名な疾患はCdLS（Cornelia de Lange syndrome）である。この疾患は出生1万人あたり1人程度と推測され、多岐にわたる発生異常が特徴である。CdLSは、1933年にオランダの小児科女医、Cornelia Catharina de Langeにより報告された優性遺伝病である。その臨床症状は、精神運動発達遅滞、成長障害、特異顔貌、多毛、上肢の異常、心奇形、消化管異常、横隔膜ヘルニア、血小板数低下、免疫異常と多岐にわたる<sup>9)</sup>。CdLSの原因遺伝子は現在までのところ五つ（NIPBL, SMC1A, SMC3, HDAC8, SCC1）同定されている。重篤な発達遅滞、四肢の異常、内臓奇形はNIPBL変異に特徴的であり、四肢の異常はSMC1A, SMC3, HDAC8変異患者においては認められない。CdLS疾患の中ではNIPBLの変異が一番高頻度であり、約60%の患者で同定される。SMC1Aの変異は約5%程度の患者で認められ、SMC3の変異は現在までに1例報告されている。2012年、我々のグループによりHDAC8欠損によるコヒーシンの代謝異常がCdLSの原因となることが明らかとなった<sup>8)</sup>。HDAC8変異の頻度は、やはり5%程度と推察されている。SCC1変異についての報告症例は少ないが、知的障害の例は報告されていない。また、いまだ3割程度の症例においては原因遺伝子が特定されていない。

2004年、KrantzらがCdLSの原因遺伝子としてNIPBLを初めて報告した。現在までに報告されているNIPBL遺伝子変異は片側アレルのミスセンス変異、遺伝子座全長を含む欠失、そしてフレームシフト変異であり、興味深いことにすべての症例でハプロ不全（haploinsufficiency）である<sup>10, 11)</sup>。SMC1AとSMC3の遺伝子変異も優性変異であり、ほとんどがミスセンス変異あるいはインフレームの数塩基欠失である<sup>12)</sup>。SMC1Aについては21の独立症例のうち八つがヒンジ領域近傍にあり、そのうち六つは同一アミノ酸の置換変異である（R496H）。SCC1については複数の完全欠失とミスセンス変異を持つ2患者が報告された。SCC1のミスセンス変異はSMC1AあるいはSTAGとの相互作用領域に位置する<sup>13)</sup>。HDAC8変異はミスセンス変異であり、患者細胞ではHDAC8の酵素活性がほぼ消失している<sup>8)</sup>。筆者らの解析結果によると、NIPBLおよびHDAC8に変異を持つ患者由来の細胞ではゲノム上のコヒーシン局在部位が健常者由来の細胞に比べ2割から4割減少しており<sup>8, 14)</sup>、コヒーシン局在部位の減少がCdLSに共通の分子病態の一つであるといえる。

2013年に京都大学の小川らのグループは骨髓異形成症候群（myelodysplastic syndrome：MDS）の600例を超える症例の全エクソシーケンシングにより、MDSの8%、特に、MDSのうち急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia：AML）を伴う患者においては実に12%の症例においてコヒーシン関連因子（STAG, SMC1, SMC3, SCC1）に変異が生じていることを見いだした<sup>15)</sup>。興味深いことにこれら四つの遺伝子に見つかった変異の大部分は排他的であ

り、四つの遺伝子のどれに変異が生じていても、共通のメカニズムを通じてMDSを発症することが示唆された。これらコヒーシン遺伝子の変異のうち約6割がSTAG2（SCC3に該当するサブユニット、ヒトではSTAG1と2の二つのパラログが存在している）に同定されており、この点がCdLSとは大きく異なる。STAG2の変異はグリオブラストーマ、膀胱がん、ユーイング肉腫等の固形がんでも報告されており、膀胱がんでは再発の指標となることも示唆されている<sup>16)</sup>。白血病の患者由来の細胞株では、コヒーシン複合体の染色体への結合が減少していること、また、核型異常を必ずしも伴わないことから、コヒーシン変異による転写異常（血球細胞の分化異常）が原因ではないかと示唆されている。

コヒーシン病として知られている疾患には、CdLSの他にロバーツ症候群（Roberts syndrome：RBS）がある<sup>17, 18)</sup>。RBSはSMC3のアセチル化酵素であるESCO2遺伝子変異で引き起こされる常染色体劣性遺伝病であり、成長障害、発達遅滞、特異顔貌、重篤な四肢欠損を特徴とする。顔貌や四肢欠損のタイプはCdLSとはかなり異なるだけではなく、患者細胞は顕著な姉妹染色分体分離異常に加え、DNA損傷に対して感受性が高い。CdLS患者細胞は顕著な接着異常は認めず、DNA損傷に対しても感受性を示さないことから、RBSはCdLSとは明確に異なる。

#### 4. コヒーシンと転写制御

コヒーシン複合体が転写制御を介して発生分化へ寄与する可能性があることを最初に報告したのは、Dorsettらによるショウジョウバエの遺伝学的解析である<sup>19)</sup>。この論文ではコヒーシンローダー Nipped-Bの変異がcut遺伝子のエンハンサーとプロモーター間の相互作用に必要である可能性が示された。

CdLS患者細胞では顕著な姉妹染色分体間の接着異常は観察されない。したがって、コヒーシン複合体が発現を制御している一群の遺伝子の発現異常がその病態の直接的原因であると考えられている。NIPBL, SMC1A, HDAC8変異を有する患者細胞を用いたトランスクリプトーム解析によりCdLS特異的遺伝子発現プロファイルが明らかにされている。さらに、健常者とCdLS患者由来細胞の比較から、CdLS患者由来細胞においてはCdLS特異的に遺伝子発現の増加が認められた遺伝子群のプロモーター領域から有意にコヒーシン局在が失われていることが確認された<sup>14)</sup>。また、HeLa細胞においてScclの遺伝子発現をノックダウンしても同じ傾向の発現変動が観察される<sup>1)</sup>。このことは、CdLS患者に特徴的な遺伝子発現プロファイルがコヒーシン複合体の局在が失われることに伴う遺伝子発現の脱抑制によることを示している。コヒーシン変異による転写の変動は、数百の遺伝子について観察される（HOXなど発生分化に重要な転写因子も含まれている）ものの、その変化は高々1.5倍程度であり<sup>14)</sup>、わずかな転写変動（あ

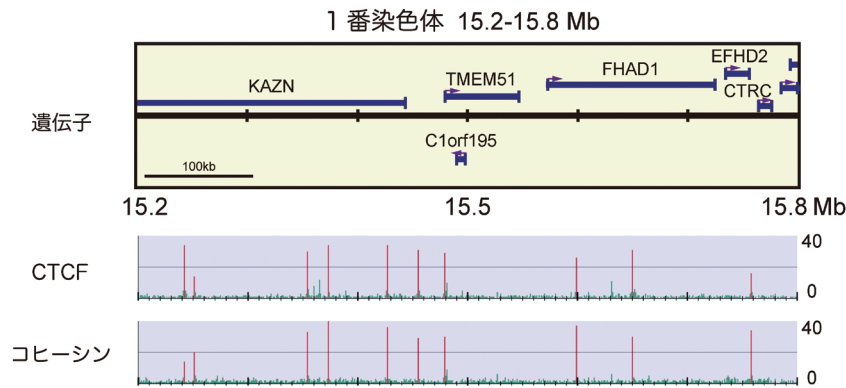


図2 染色体上でのコヒーシンと CTCF の共局在

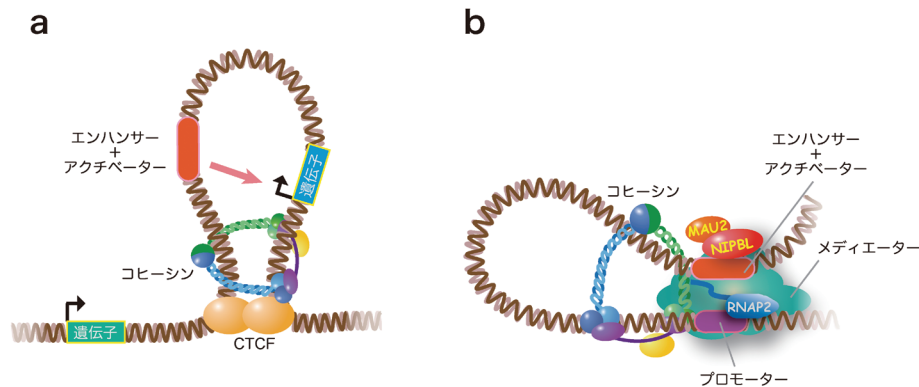


図3 コヒーシンが形成する染色体ループ構造のモデル

るいはその累積)が病態を説明しうるのか、それとも、今までの解析で見落とされているような転写産物の変化(スプライシング異常やRNAの修飾状態の変化などの質的变化)が存在するのかについては不明である。

コヒーシンが転写を制御するメカニズムについての最初の手がかりは、ヒトにおけるゲノムワイドなタンパク質局在解析から得られた。2008年に我々を含めた四つのグループがヒト、マウスで染色体上に局在するコヒーシンの8~9割が転写のインスレータータンパク質であるCTCF(CCC1-binding factor)と染色体上で共局在し、CTCFとともにインスレーターとして機能しうることを発見した(図2)<sup>1-4)</sup>。CTCFの結合量の低下はCTCFと共局在するコヒーシンの結合量の低下を誘導し、近隣遺伝子の転写の脱抑制を誘導した。しかし、詳細にみると、CTCFの結合量の低下が近隣遺伝子の転写に与える効果はコヒーシンの結合量が低下する場合に比べはるかに限局的である<sup>1)</sup>。2013年にCTCF遺伝子の変異による先天異常疾患が同定され、臨床所見としては、中等-重度の発達遅滞、小頭症、成長障害が報告された<sup>20)</sup>。一部の患者でCdLSにやや類似した顔貌を認めたことから、CTCFもCdLSの病因に関与している可能性も考えられるが、その病態はCdLSに比べ軽微である。

2010年にMITのYoungらのグループにより一部のコヒーシンとコヒーシンローダーはメディエーター複合体とゲノム上の局在が一致するとの報告がなされた<sup>21)</sup>。その

報告によれば、CTCFと共局在するコヒーシン複合体とメディエーターと共局在するコヒーシン複合体は、染色体上で排他的に分布する。メディエーター複合体とコヒーシン複合体は主としてエンハンサー領域で共局在し、メディエーター複合体とコヒーシン複合体、コヒーシンローダーの物理的相互作用も報告された。つまり、コヒーシン複合体はそのローダーとともにメディエーター複合体の一部として機能する可能性が示された。今までにメディエーターの遺伝子変異はRubinstein-Taybi症候群、Opitz-Kaveggia症候群やLujan症候群といった多発奇形症候群を発症することが報告されている。したがって、コヒーシンのメディエーターとしての機能欠損がCdLSの病態に大きく関わっている可能性はありうるかもしれない。実際、ゼブラフィッシュではコヒーシンのノックアウトとメディエーター(Med12)のノックアウトが類似した転写変動を及ぼすことも報告されており、興味深い<sup>22)</sup>。しかしながら、少なくともCdLSの特徴であるコヒーシン複合体の局在消失とそれに伴う近傍遺伝子の脱抑制という病態はこのモデルでは説明できないと思われる。

これらの発見が端緒となりコヒーシンが染色体間ではなく1本の染色体上で2本のDNAを保持することでCTCFやメディエーターとともにループ形成を促すというモデルが提唱されている(図3)。コヒーシンがCTCFと協調して形成するインスレーターループでは、ループ内部の転写促進複合体(エンハンサー+アクチベーター)をループ外部と



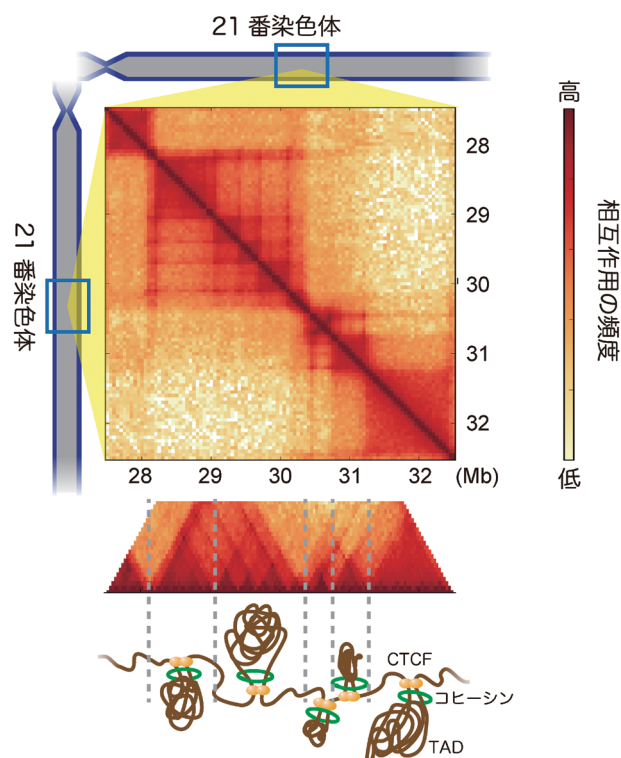


図4 Hi-Cによって明らかとなったTAD構造

隔絶することで、転写が適切に制御される。一方、コヒーシスがメディエーターとともにループを形成する場合、コヒーシスはエンハンサーとプロモーターを空間的に接近させることで、転写の活性化に寄与すると考えられる。さらに、近年ではHi-CやChIA-PETと呼ばれるゲノムの3次元構造を解析する手法を用いることにより、CTCFとコヒーシンの協調的なループ形成がゲノムをTAD (topologically associated domain) と呼ばれる機能ドメインに区画化している可能性が示されている (図4)<sup>23)</sup>。TADは細胞種間および生物種間において保存されており、染色体高次構造の基本単位であると考えられる<sup>24-26)</sup>。一つのTADは連続した数百キロ塩基対から1メガ塩基対程度のDNA長で、まとめて制御を受けると考えられる複数の遺伝子群とそのエンハンサーから構成されている。TAD内部では、さらにエンハンサーとプロモーター間のループなどのより細やかな高次構造が存在している一方で、TADの境界をまたぐようなループはあまりみられない<sup>24, 27)</sup>。コヒーシンおよびCTCFはTADの境界に結合しており、TADの境界どうしの相互作用によって形成されるループ構造がループ内部と外部の間の物理的なインシュレーションに機能しているのではないかと考えられている<sup>24, 27, 28)</sup>。実際、TAD境界領域におけるゲノムの変異は正常なTAD構造を破壊し、結果として遺伝子発現制御の異常を引き起こすことが報告されている<sup>29-33)</sup>。コヒーシンおよびCTCFそれぞれのノックダウンの結果からは、CTCFがTADの形成そのものに寄与しているのに対し、コヒーシスは、TADの形成よりむしろ、TAD内部の局所的なループ形成 (エンハンサーとプ

ロモーター間の相互作用のような)に積極的に寄与していることが示唆されている<sup>31-35)</sup>。一方で、これらの報告において、ノックダウンが高次構造や転写に与える影響は比較的軽微であり、たとえば、ノックダウンの方法やデータ解析手法等について考慮する必要があるかもしれない。

現段階でコヒーシン、コヒーシンローダー、CTCFと転写のつながりを示すデータはほとんどがChIP-seq, RNA-seq, ChIA-PET, Hi-Cといった定性的なゲノムデータの相関解析を通して得られたものであり、特にHi-Cの解析については論文が主張するほど解像度が高くない場合も多く、ループ構造と転写活性の相関が十分に検証されているとはいいがたい。最近では、高解像度のHi-C解析やプロモーター領域等の高次構造解析に特化したcapture Hi-C法が報告されており、これらの方法を駆使することで、より詳細な高次構造およびその制御メカニズムが今後明らかとなることが期待される<sup>27, 36)</sup>。

## 5. 新たなCdLS類似疾患の同定

Krantz博士らはCdLSと類似の臨床所見を有する患者を3例同定しCHOPs症候群と名づけた<sup>37)</sup>。筆者らはKrantz博士とともに同疾患の分子病態の解析を行った。その結果、CHOPs症候群とCdLSの患者の培養細胞において相関の高い遺伝子発現プロファイルが認められ、両疾患の間に類似の遺伝子発現異常が存在することが明らかとなった<sup>37)</sup>。エクソーム配列解析によりCHOPs症候群患者全例にAFF4ミスセンス変異が同定された。これらミスセンス変異はAFF4タンパク質のALF [AF4/LAF4 (lymphoid nuclear protein related to AF4)/FMR2 (Fragile X E mental retardation syndrome)] ホモロジドメインに集積していた。ミスセンス変異の認められたALFホモロジドメインはマウスにおいて、E3リガーゼであるSIAH1タンパクを介したプロテアソームによる分解に必要であることが示されていた。そこで、変異を持つAFF4タンパクがSIAH1タンパク質により分解されるか検証したところ、CHOPs症候群で同定された3例の変異AFF4タンパク質は確かに分解に抵抗性を示し、変異によりAFF4タンパク質の安定性が増加している可能性が考えられた。実際、CHOPs症候群患者由来の皮膚線維芽細胞中ではAFF4タンパク質量の増加が特異的に観察された。これらの結果から、CHOPs症候群のAFF4変異は機能獲得型変異であることが示唆された。

AFF4はSEC (super elongation complex) を構成する巨大タンパク質で、AFF4がコアとなりCDK9を含む9個のタンパク質からなる巨大複合体を形成する (図5a)<sup>38)</sup>。高等真核生物においては、転写開始後、RNAポリメラーゼII (RNAP2) が約50塩基程度RNAの転写を行った後、一時的に停止することが知られている。このステップはpromoter proximal pausingと呼ばれている<sup>39)</sup>。Pausing状態のRNAP2を転写伸長反応に移行させるためにはCDK9の活性が必要となる。SECはこのようなRNAP2の再活性化

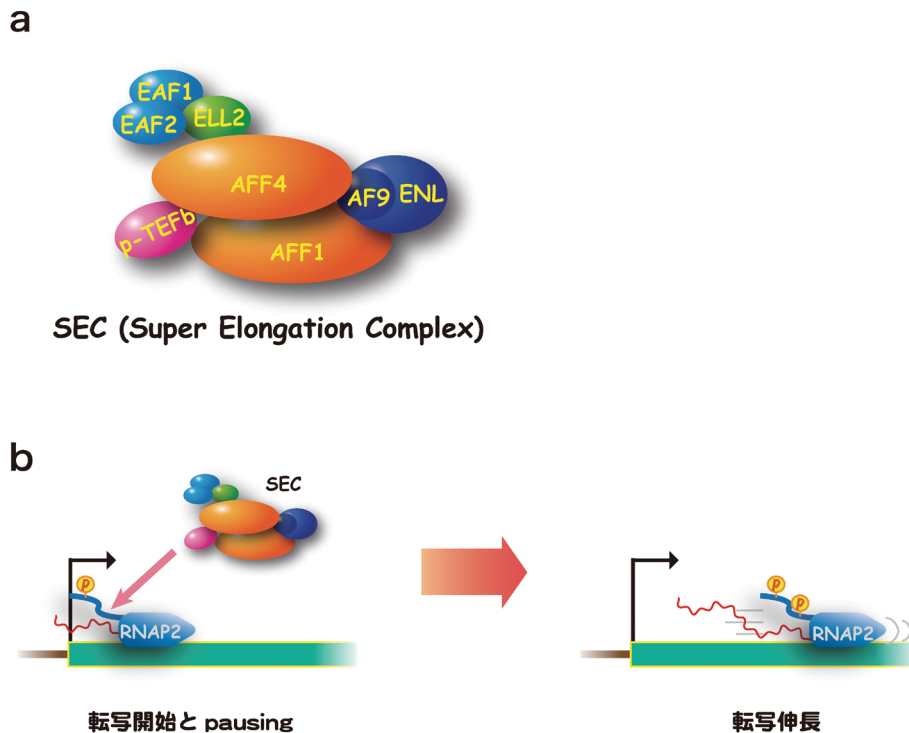


図5 SECと転写伸長制御

を担うタンパク質複合体の一つでAFF4, AFF1, ENL, ELL2, p-TEFb (CDK9/cyclinT1) といったタンパク質により構成されている (図5a)。RNAP2タンパク質はC末端に7個のアミノ酸の繰り返し配列を有し、この繰り返し配列がリン酸化されることにより転写開始・伸長反応の制御が行われている。転写開始時にはRNAP2のリピード配列の5番目のSerにリン酸化が起こり、転写伸長反応移行時には2番目のSerがリン酸化される。SECの役割は、RNAP2のC末端のSer2をリン酸化し、pausingの状態にあるRNAP2を転写伸長モードへと再活性化することである (図5b)。Promoter proximal pausingの意義はまだ不明であるが、発生、分化や環境に対するすばやい応答などにおいて重要な役割を果たすと考えられている<sup>39)</sup>。興味深いことにAFF4を含むSECのサブユニットの遺伝子はいずれもMII遺伝子との融合により白血病の原因となることが知られている<sup>40)</sup>。つまり、白血病においても、CHOPsとCdLS間でみられるようにコヒーシンの機能喪失型変異とAFF4の機能獲得型変異が類似の転写異常を引き起こすと考えられる。筆者らはCHOPs症候群とCdLSの間で共通の転写異常を引き起こすメカニズムを解析しているが、現在までのところ、CHOPsとCdLS患者由来の細胞中ではともにAFF4の染色体への局在箇所が増加していることが唯一の手がかりである。これらのことはコヒーシンタンパク質もSECとともにRNAP2の再活性化に直接寄与しており、CdLSでみられる転写異常はRNAP2の活性化異常に起因している可能性も示唆する。この場合、コヒーシンは再活性化を負にAFF4は正に制御していることになる。

## 6. おわりに

本稿ではコヒーシンによる転写制御について最新の知見をまとめて示した。コヒーシンが間期染色体構築のための欠かせない因子の一つであり、転写制御の場を形成する重要な因子であるとともに、転写開始そのものを制御していることは間違いない。しかしながら、希少疾患や白血病での転写不全がコヒーシンのどの機能側面から説明可能なのか、より明確になるには今しばらく混沌とした状態が続くと思われる。疾患ゲノム情報を有効に活用しながら、研究を進めていくことが肝要となるだろう。

1990年代に始まったモデル生物のゲノム配列決定は、染色体研究をそれまでのパーツの研究 (個別の染色体機能の研究) から染色体の全体像の研究 (個別染色体機能の連携と統合の研究) へと一段階押し上げた。RNAやDNA量の高精度な解析が可能になり複製、転写や修復はゲノム上でどのように進行しているのかが次々と明らかにされただけではなく、ゲノム上でのタンパク質やタンパク質修飾の動態を高精度に捉えることにより、転写、複製、分配、修復、組換えといった染色体機能にさまざまなタンパク質がどのように連携しつつ寄与しているのかを解析することが可能になった。ゲノム上のタンパク質の動態を数百塩基のオーダーで、しかもそれまでとは及びもつかない規模で捉えることを可能にしたのはマイクロアレイ技術の登場によってであった。しかし、アレイ技術では、ヒトゲノムのような繰り返し配列が多く含まれるゲノムで実際に解析できる領域はゲノム全体の4割程度にすぎなかった。ほぼ10年前の次世代シーケンサーの登場はさらに革命的で、ゲ

ノム配列そのものを決定することのハードルを著しく下げ、さまざまな疾患の原因となる変異を網羅的に同定することが可能となった。さらに、ゲノム機能解析においてもアクセスできる領域を格段に増やし、染色体機能解明のためのさまざまなアプリケーションの開発を容易かつ可能にした。現在、これらの解析技術を基盤とし、たとえば国際ヒトエピゲノムコンソーシアムの取り組み<sup>41)</sup>においてはエピゲノミクス解析およびトランスクリプトーム解析をヒトの組織（疾患および健常組織）に関して網羅的にを行い、ヒトの全組織についてエピゲノム情報の包括的なデータが得られ始めている。

一方で、組織や疾患の特異性を決定づける転写制御ネットワークの解明のためにはこれらの各階層のゲノム機能情報を、細胞核内のゲノム高次構造を元に解釈する必要がある。たとえば、組織特異性を理解する上で、エンハンサーと遺伝子の対応関係がきわめて重要であることが判明してきているが<sup>42)</sup>、今までの解析情報はエンハンサー配列の位置や遺伝子の転写活性の情報をバラバラに提供することができるが、エンハンサーと遺伝子の対応関係は依然として不明のままである。既存の情報を生きたものにするには、ゲノムの空間の折りたたみ情報が必須となる。エピゲノム情報が明らかになるに従い、遺伝子内部のみならず、CNS (conserved noncoding sequence) 中にみられるSNPの疾患や薬剤感受性への関与も注目を集めるようになってきており、これらの配列の解釈のためにも、ゲノム高次構造情報（3D情報や4D情報）を網羅的に得ることが必要となってきた<sup>43)</sup>。このように、塩基配列、エピゲノム情報、トランスクリプトーム情報、ゲノムの3次元折りたたみ構造、そして核内構造、の各階層を統合的に理解する試みはすでに米国では「4D nucleome project」として開始されており、その甲斐もあってコヒーシオンを含めた染色体高次構造形成因子のグローバルな転写調節因子としての理解は相当進もうとしている。一方で、その制御の詳細なメカニズムまで踏み込んで解明することはゲノム学だけでは容易ではなく、新たな生化学的研究手法等のブレークスルーが強く求められる。

## 文 献

- Wendt, K.S., Yoshida, K., Itoh, T., Bando, M., Koch, B., Schirghuber, E., Tsutsumi, S., Nagae, G., Ishihara, K., Mishihiro, T., Yahata, K., Imamoto, F., Aburatani, H., Nakao, M., Imamoto, N., Maeshima, K., Shirahige, K., & Peters, J.M. (2008) *Nature*, **451**, 796–801.
- Stedman, W., Kang, H., Lin, S., Kissil, J.L., Bartolomei, M.S., & Lieberman, P.M. (2008) *EMBO J.*, **27**, 654–666.
- Rubio, E.D., Reiss, D.J., Welch, P.L., Distech, C.M., Filippova, G.N., Baliga, N.S., Aebersold, R., Ranish, J.A., & Krumm, A. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 8309–8314.
- Parelho, V., Hadjur, S., Spivakov, M., Leleu, M., Sauer, S., Gregson, H.C., Jarmuz, A., Canzonetta, C., Webster, Z., Nesterova, T., Cobb, B.S., Yokomori, K., Dillon, N., Aragon, L., Fisher, A.G., & Merkenschlager, M. (2008) *Cell*, **132**, 422–433.
- Nasmyth, K. (2011) *Nat. Cell Biol.*, **13**, 1170–1177.
- Murayama, Y. & Uhlmann, F. (2015) *Cell*, **163**, 1628–1640.
- Murayama, Y. & Uhlmann, F. (2014) *Nature*, **505**, 367–371.
- Deardorff, M.A., Bando, M., Nakato, R., Watrin, E., Itoh, T., Minamino, M., Saitoh, K., Komata, M., Katou, Y., Clark, D., Cole, K.E., De Baere, E., Decroos, C., Di Donato, N., Ernst, S., Francey, L.J., Gyftodimou, Y., Hirashima, K., Hullings, M., Ishikawa, Y., Jaulin, C., Kaur, M., Kiyono, T., Lombardi, P.M., Magnaghi-Jaulin, L., Mortier, G.R., Nozaki, N., Petersen, M.B., Seimiya, H., Siu, V.M., Suzuki, Y., Takagaki, K., Wilde, J.J., Willems, P.J., Prigent, C., Gillissen-Kaesbach, G., Christianson, D.W., Kaiser, F.J., Jackson, L.G., Hirota, T., Krantz, I.D., & Shirahige, K. (2012) *Nature*, **489**, 313–317.
- Deardorff, M.A., Clark, D.M., & Krantz, I.D. (1993–2013) in: GeneReviews™ (Pagon, R.A., Adam, M.P., Bird, T.D., Dolan, C.R., Fong, C.T., Stephens, K., eds.), University of Washington, Seattle.
- Krantz, I.D., McCallum, J., DeScipio, C., Kaur, M., Gillis, L.A., Yaeger, D., Jukofsky, L., Wasserman, N., Bottani, A., Morris, C.A., Nowaczyk, M.J., Toriello, H., Bamshad, M.J., Carey, J.C., Rappaport, E., Kawauchi, S., Lander, A.D., Calof, A.L., Li, H.H., Devoto, M., & Jackson, L.G. (2004) *Nat. Genet.*, **36**, 631–635.
- Tonkin, E.T., Wang, T.J., Lisgo, S., Bamshad, M.J., & Strachan, T. (2004) *Nat. Genet.*, **36**, 636–641.
- Deardorff, M.A., Kaur, M., Yaeger, D., Rampuria, A., Korolev, S., Pie, J., Gil-Rodríguez, C., Arnedo, M., Loeys, B., Kline, A.D., Wilson, M., Lillquist, K., Siu, V., Ramos, F.J., Musio, A., Jackson, L.S., Dorsett, D., & Krantz, I.D. (2007) *Am. J. Hum. Genet.*, **80**, 485–494.
- Liu, J., Feldman, R., Zhang, Z., Deardorff, M.A., Haverfield, E.V., Kaur, M., Li, J.R., Clark, D., Kline, A.D., Waggoner, D.J., Das, S., Jackson, L.G., & Krantz, I.D. (2009) *Hum. Mutat.*, **30**, 1535–1542.
- Liu, J., Zhang, Z., Bando, M., Itoh, T., Deardorff, M.A., Clark, D., Kaur, M., Tandy, S., Kondoh, T., Rappaport, E., Spinner, N.B., Vega, H., Jackson, L.G., Shirahige, K., & Krantz, I.D. (2009) *PLoS Biol.*, **7**, e1000119.
- Kon, A., Shih, L.Y., Minamino, M., Sanada, M., Shiraishi, Y., Nagata, Y., Yoshida, K., Okuno, Y., Bando, M., Nakato, R., Ishikawa, S., Sato-Otsubo, A., Nagae, G., Nishimoto, A., Haferlach, C., Nowak, D., Sato, Y., Alpermann, T., Nagasaki, M., Shimamura, T., Tanaka, H., Chiba, K., Yamamoto, R., Yamaguchi, T., Otsu, M., Obara, N., Sakata-Yanagimoto, M., Nakamaki, T., Ishiyama, K., Nolte, F., Hofmann, W.K., Miyawaki, S., Chiba, S., Mori, H., Nakauchi, H., Koeffler, H.P., Aburatani, H., Haferlach, T., Shirahige, K., Miyano, S., & Ogawa, S. (2013) *Nat. Genet.*, **45**, 1232–1237.
- Solomon, D.A., Kim, J.S., & Waldman, T. (2014) *BMB Rep.*, **47**, 299–310.
- Vega, H., Waisfisz, Q., Gordillo, M., Sakai, N., Yanagihara, I., Yamada, M., van Gosliga, D., Kayserili, H., Xu, C., Ozono, K., Jabs, E.W., Inui, K., & Joenje, H. (2005) *Nat. Genet.*, **37**, 468–470.
- van der Lelij, P., Godthelp, B.C., van Zon, W., van Gosliga, D., Oostra, A.B., Steltenpool, J., de Groot, J., Scheper, R.J., Wolthuis, R.M., Waisfisz, Q., Darroudi, F., Joenje, H., & de Winter, J.P. (2009) *PLoS ONE*, **4**, e6936.
- Rollins, R.A., Morcillo, P., & Dorsett, D. (1999) *Genetics*, **152**, 577–593.
- Gregor, A., Oti, M., Kouwenhoven, E.N., Hoyer, J., Sticht, H., Ekici, A.B., Kjaergaard, S., Rauch, A., Stunnenberg, H.G., Uebe, S., Vasileiou, G., Reis, A., Zhou, H., & Zweier, C. (2013) *Am. J.*



- Hum. Genet.*, **93**, 124–131.
- 21) Kagey, M.H., Newman, J.J., Bilodeau, S., Zhan, Y., Orlando, D.A., van Berkum, N.L., Ebmeier, C.C., Goossens, J., Rahl, P.B., Levine, S.S., Taatjes, D.J., Dekker, J., & Young, R.A. (2010) *Nature*, **467**, 430–435.
  - 22) Muto, A., Ikeda, S., Lopez-Burks, M.E., Kikuchi, Y., Calof, A.L., Lander, A.D., & Schilling, T.F. (2014) *PLoS Genet.*, **10**, e1004671.
  - 23) Schmitt, A.D., Hu, M., & Ren, B. (2016) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **17**, 743–755.
  - 24) Dixon, J.R., Selvaraj, S., Yue, F., Kim, A., Li, Y., Shen, Y., Hu, M., Liu, J.S., & Ren, B. (2012) *Nature*, **485**, 376–380.
  - 25) Vietri Rudan, M., Barrington, C., Henderson, S., Ernst, C., Odom, D.T., Tanay, A., & Hadjur, S. (2015) *Cell Reports*, **10**, 1297–1309.
  - 26) Nora, E.P., Lajoie, B.R., Schulz, E.G., Giorgetti, L., Okamoto, I., Servant, N., Piolot, T., van Berkum, N.L., Meisig, J., Sedat, J., Gribnau, J., Barillot, E., Blüthgen, N., Dekker, J., & Heard, E. (2012) *Nature*, **485**, 381–385.
  - 27) Rao, S.S., Huntley, M.H., Durand, N.C., Stamenova, E.K., Bochkov, I.D., Robinson, J.T., Sanborn, A.L., Machol, I., Omer, A.D., Lander, E.S., & Aiden, E.L. (2014) *Cell*, **159**, 1665–1680.
  - 28) Downen, J.M., Fan, Z.P., Hnisz, D., Ren, G., Abraham, B.J., Zhang, L.N., Weintraub, A.S., Schuijers, J., Lee, T.I., Zhao, K., & Young, R.A. (2014) *Cell*, **159**, 374–387.
  - 29) Lupiáñez, D.G., Kraft, K., Heinrich, V., Krawitz, P., Brancati, F., Klopocki, E., Horn, D., Kayserili, H., Opitz, J.M., Laxova, R., Santos-Simarro, F., Gilbert-Dussardier, B., Wittler, L., Borschwer, M., Haas, S.A., Osterwalder, M., Franke, M., Timmermann, B., Hecht, J., Spielmann, M., Visel, A., & Mundlos, S. (2015) *Cell*, **161**, 1012–1025.
  - 30) Franke, M., Ibrahim, D.M., Andrey, G., Schwarzer, W., Heinrich, V., Schöpflin, R., Kraft, K., Kempfer, R., Jerković, I., Chan, W.L., Spielmann, M., Timmermann, B., Wittler, L., Kurth, I., Cambiaso, P., Zuffardi, O., Houge, G., Lambie, L., Brancati, F., Pombo, A., Vingron, M., Spitz, F., & Mundlos, S. (2016) *Nature*, **538**, 265–269.
  - 31) Hnisz, D., Weintraub, A.S., Day, D.S., Valton, A.L., Bak, R.O., Li, C.H., Goldmann, J., Lajoie, B.R., Fan, Z.P., Sigova, A.A., Reddy, J., Borges-Rivera, D., Lee, T.I., Jaenisch, R., Porteus, M.H., Dekker, J., & Young, R.A. (2016) *Science*, **351**, 1454–1458.
  - 32) Gröschel, S., Sanders, M.A., Hoogenboezem, R., de Wit, E., Bouwman, B.A., Erpelinck, C., van der Velden, V.H., Havermans, M., Avellino, R., van Lom, K., Rombouts, E.J., van Duin, M., Döhner, K., Beverloo, H.B., Bradner, J.E., Döhner, H., Löwenberg, B., Valk, P.J., Bindels, E.M., de Laat, W., & Delwel, R. (2014) *Cell*, **157**, 369–381.
  - 33) Taberlay, P.C., Achinger-Kawecka, J., Lun, A.T., Buske, F.A., Sabir, K., Gould, C.M., Zotenko, E., Bert, S.A., Giles, K.A., Bauer, D.C., Smyth, G.K., Stirzaker, C., O'Donoghue, S.I., & Clark, S.J. (2016) *Genome Res.*, **26**, 719–731.
  - 34) Zuin, J., Dixon, J.R., van der Reijden, M.I., Ye, Z., Kolovos, P., Brouwer, R.W., van de Corput, M.P., van de Werken, H.J., Knoch, T.A., van IJcken, W.F., Grosveld, F.G., Ren, B., & Wendt, K.S. (2014) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 996–1001.
  - 35) Sofueva, S., Yaffe, E., Chan, W.C., Georgopoulou, D., Rudan, M.V., Mira-Bontenbal, H., Pollard, S.M., Schroth, G.P., Tanay, A., & Hadjur, S. (2013) *EMBO J.*, **32**, 3119–3129.
  - 36) Schoenfelder, S., Furlan-Magaril, M., Mifsud, B., Tavares-Cadete, F., Sugar, R., Javierre, B.M., Nagano, T., Katsman, Y., Sakthidevi, M., Wingett, S.W., Dimitrova, E., Dimond, A., Edelman, L.B., Elderkin, S., Tabbada, K., Darbo, E., Andrews, S., Herman, B., Higgs, A., LeProust, E., Osborne, C.S., Mitchell, J.A., Luscombe, N.M., & Fraser, P. (2015) *Genome Res.*, **25**, 582–597.
  - 37) Izumi, K., Nakato, R., Zhang, Z., Edmondson, A.C., Noon, S., Dulik, M.C., Rajagopalan, R., Venditti, C.P., Gripp, K., Samanich, J., Zackai, E.H., Deardorff, M.A., Clark, D., Allen, J.L., Dorsett, D., Misulovin, Z., Komata, M., Bando, M., Kaur, M., Katou, Y., Shirahige, K., & Krantz, I.D. (2015) *Nat. Genet.*, **47**, 338–344.
  - 38) Luo, Z., Lin, C., & Shilatifard, A. (2012) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **13**, 543–547.
  - 39) Liu, X., Kraus, W.L., & Bai, X. (2015) *Trends Biochem. Sci.*, **40**, 516–525.
  - 40) Chen, S.J., Shen, Y., & Chen, Z. (2013) *Nat. Genet.*, **45**, 586–587.
  - 41) Stunnenberg, H.G., Abrignani, S., Adams, D., de Almeida, M., Altucci, L., Amin, V., Amit, I., Antonarakis, S.E., Aparicio, S., Arima, T., Arrigoni, L., Arts, R., Asnafi, V., Esteller, M., Bae, J.-B., Bassler, K., Beck, S., Berkman, B., Bernstein, B.E., Bilenky, M., Bird, A., Bock, C., Boehm, B., Bourque, G., Breeze, C.E., Brors, B., Bujold, D., Burren, O., Bussemakers, M.J., Butterworth, A., Campo, E., Carrillo-de-Santa-Pau, E., Chadwick, L., Chan, K.M., Chen, W., Cheung, T.H., Chiapperino, L., Choi, N.H., Chung, H.-R., Clarke, L., Connors, J.M., Cronet, P., Danesh, J., Dermizakis, M., Drewes, G., Durek, P., Dyke, S., Dylag, T., Eaves, C.J., Ebert, P., Eils, R., Eils, J., Ennis, C.A., Enver, T., Feingold, E.A., Felder, B., Ferguson-Smith, A., Fitzgibbon, J., Flicek, P., Foo, R.S.-Y., Fraser, P., Frontini, M., Furlong, E., Gakkhar, S., Gasparoni, N., Gasparoni, G., Geschwind, D.H., Glazar, P., Graf, T., Grosveld, F., Guan, X.-Y., Guigo, R., Gut, I.G., Hamann, A., Han, B.-G., Harris, R.A., Heath, S., Helin, K., Hengstler, J.G., Heravi-Moussavi, A., Herrup, K., Hill, S., Hilton, J.A., Hitz, B.C., Horsthemke, B., Hu, M., Hwang, J.-Y., Ip, N.Y., Ito, T., Javierre, B.-M., Jenko, S., Jenuwein, T., Joly, Y., Jones, S.J.M., Kanai, Y., Kang, H.G., Karsan, A., Kiemer, A.K., Kim, S.C., Kim, B.-J., Kim, H.-H., Kimura, H., Kinkley, S., Klironomos, F., Koh, I.-U., Kostadima, M., Kressler, C., Kreuzhuber, R., Kundaje, A., Küppers, R., Larabell, C., Lasko, P., Lathrop, M., Lee, D.H.S., Lee, S., Lehrach, H., Leitão, E., Lengauer, T., Lernmark, Å., Leslie, R.D., Leung, G.K.K., Leung, D., Loeffler, M., Ma, Y., Mai, A., Manke, T., Marcotte, E.R., Marra, M.A., Martens, J.H.A., Martin-Subero, J.I., Maschke, K., Merten, C., Milosavljevic, A., Minucci, S., Mitsuyama, T., Moore, R.A., Müller, F., Mungall, A.J., Netea, M.G., Nordström, K., Norstedt, I., Okae, H., Onuchic, V., Ouellette, F., Ouwehand, W., Pagani, M., Pancaldi, V., Pap, T., Pastinen, T., Patel, R., Paul, D.S., Pazin, M.J., Pelicci, P.G., Phillips, A.G., Polansky, J., Porse, B., Pospisilik, J.A., Prabhakar, S., Procaccini, D.C., Radbruch, A., Rajewsky, N., Rakyar, V., Reik, W., Ren, B., Richardson, D., Richter, A., Rico, D., Roberts, D.J., Rosenstiel, P., Rothstein, M., Salhab, A., Sasaki, H., Satterlee, J.S., Sauer, S., Schacht, C., Schmidt, F., Schmitz, G., Schreiber, S., Schröder, C., Schübeler, D., Schultze, J.L., Schulyer, R.P., Schulz, M., Seifert, M., Shirahige, K., Siebert, R., Sierocinski, T., Siminoff, L., Sinha, A., Soranzo, N., Spicuglia, S., Spivakov, M., Steidl, C., Stratton, J.S., Stratton, M., Südbek, P., Sun, H., Suzuki, N., Suzuki, Y., Tanay, A., Torrents, D., Tyson, F.L., Ulas, T., Ullrich, S., Ushijima, T., Valencia, A., Vellenga, E., Vingron, M., Wallace, C., Wallner, S., Walter, J., Wang, H., Weber, S., Weiler, N., Weller, A., Weng, A., Wilder, S., Wiseman, S.M., Wu, A.R., Wu, Z., Xiong, J., Yamashita, Y., Yang, X., Yap, D.Y., Yip, K.Y., Yip, S., Yoo, J.-I., Zerbino, D., Zipprich, G., & Hirst, M. (2016) *Cell*, **167**, 1145–1149.

- 42) Andersson, R., Gebhard, C., Miguel-Escalada, I., Hoof, I., Bornholdt, J., Boyd, M., Chen, Y., Zhao, X., Schmidl, C., Suzuki, T., Ntini, E., Arner, E., Valen, E., Li, K., Schwarzfischer, L., Glatz, D., Raithel, J., Lilje, B., Rapin, N., Bagger, F.O., Jørgensen, M., Andersen, P.R., Bertin, N., Rackham, O., Burroughs, A.M., Bailly, J.K., Ishizu, Y., Shimizu, Y., Furuhashi, E., Maeda, S., Negishi, Y., Mungall, C.J., Meehan, T.F., Lassmann, T., Itoh, M., Kawaji, H., Kondo, N., Kawai, J., Lennartsson, A., Daub, C.O., Heutink, P., Hume, D.A., Jensen, T.H., Suzuki, H., Hayashizaki, Y., Müller, F., Forrest, A.R., Carninci, P., Rehli, M., & Sandelin, A. (2014) *Nature*, **507**, 455–461.
- 43) Higgins, G.A., Allyn-Feuer, A., Handelman, S., Sadee, W., & Athey, B.D. (2015) *Pharmacogenomics*, **16**, 1649–1669.

## 著者寸描

### ●坂田 豊典（さかた とよのり）

東京大学分子細胞生物学研究所特任研究員。博士（農学）。

■略歴 1988年山梨県に生る。2011年広島大学薬学部卒業。13年東京大学大学院農学生命科学研究科修士課程修了。16年同博士課程修了。同年学振特別研究員。17年より現職。

■研究テーマと抱負 コヒーシンやコンデンシンといったSMCタンパク質複合体による染色体構造制御のメカニズムについて研究しています。最近では、染色体の三次元構造に着目しており、Hi-C法を用いて解析を行っています。

■趣味 スポーツ観戦。

### ●白髭 克彦（しらひげ かつひこ）

東京大学分子細胞生物学研究所教授。博士（医科学）。

■略歴 1965年岡山県に生る。88年東京大学教養学部卒業。94年奈良先端科学技術大学院大学助手。2000年理化学研究所研究員。04年東京工業大学遺伝子実験施設准教授。08年東京工業大学大学院生命理工学研究科教授。10年より現職。

■研究テーマと抱負 染色体機能全般。特に複製、転写装置に興味があり、研究を続けています。最近では転写の再構成系にも手を出し、特にコヒーシンの働きを*vitro*で解き明かしたいと考えています。生化学の重要性が身にしみている今日このごろです。

■ウェブサイト <http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/chromosomeinformatics/index.html>

■趣味 LEGOで遊ぶ。料理（いわゆる男の料理ではない）。