

核骨格タンパク質の機能と胚発生における役割

坂上 凜¹、宮川 靖基²、宮本 圭^{1,2}

要旨

脊椎動物の核は、脂質二重層である核膜によって細胞質と隔てられている。核内では、遺伝情報である DNA がヒストンタンパク質に巻き付くことで凝縮し、核膜に内包されて存在している。また、間期核におけるクロマチン高次構造の解析により、転写活性化状態にある A コンパートメントや不活性化状態の B コンパートメントのような核内の三次元構造が転写活性と相関していることが示された。これらのクロマチン高次構造の安定化には適切な核構造の確立や維持が必要であり、核骨格タンパク質が重要な役割を果たしている。核骨格タンパク質にはラミンやアクチンが含まれ、これらのタンパク質は核の構造維持だけではなく、転写状態やクロマチン構造の確立にも関与していることが知られている。ラミンは Lamina-associated domains (LAD) における転写を制御する他、老化や様々な疾患に関与していることが明らかになってきている。また、核内に存在するアクチンタンパク質（核内アクチン）は多様な生物においてその存在が確認され、種々の役割を果たしていることが示されてきている。そこで、本総説ではこれらの二つの核骨格タンパク質に焦点を当て、核内におけるラミンおよび、アクチンの細胞生物学的機能について最新の知見を紹介する。また、核骨格タンパク質の動物胚発生への関与についても紹介し、今後の研究の方向性についても論ずる。

キーワード：核骨格タンパク質、発生、ラミン、核アクチン

1. 緒論

胚発生初期には卵子と精子が融合し、あらゆる細胞へと分化できる全能性を持った受精卵が形成される。受精後は雌雄前核が形作られ、マウスにおいては 1 細胞期の S 期に minor zygotic genome activation (minor ZGA) と呼ばれる胚ゲノムからの転写活性化が開始し、2 細胞期中期から後期にかけて多くの遺伝子が活性化される major ZGA が誘導される^(1,2,3)。胚性遺伝子の転写活性化には、間期核内でクロマチンが適切な空間的配置に存在することが重要であることが明らかになっている⁽⁴⁾。クロマチン構造と遺伝子発現を制御する因子は多く明らかになっており、ヒストンアセチル化⁽⁵⁾、クロマチンリモデリング複合体⁽⁶⁾、コヒーシと CCCTC-binding factor (CTCF)⁽⁷⁾などが代表的な因子としてあげられる。特にコヒーシと CTCF はループの押し出しを媒介し topologically associating domains (TAD) を形成し、TAD 構造の破壊は遺伝子発現異常を導くことが知られている⁽⁸⁾。これらは、直接的にクロマチン構造を制御する因子である一方、間接的にクロマチンに働きかけることが知られている因子も存在する。その代表として核骨格タンパク質が挙げられる。核骨格タンパク質は、クロマチン構造や転写に限らず、核構造自体の制御にも影響することが明らかになっている⁽⁹⁾。核骨格タンパク質としては、核内膜に存在するラミン、核質で重合化状態を変化させるアクチンが知られている^(10,11)。これらの核骨格タンパク質は、近年の研究により、体細胞の恒常性維持だけでなく初期胚発生においても必要不可欠であることが報告されてきており、細胞における核骨格タンパク質の機能解明は、様々な核内イベントの新たな制御機構を理解することに繋がると期待されている。

原稿受付 2022 年 12 月 15 日、受理日 2023 年 2 月 16 日。

1. 近畿大学大学院生物理工学研究科 生物工学専攻 〒649-6493 和歌山県紀の川市西三谷 930
2. 近畿大学生物理工学部 遺伝子工学科 〒649-6493 和歌山県紀の川市西三谷 930

そこで本総説では、核骨格タンパク質であるラミンと核内アクチンに焦点を当て、それらの細胞生物学的機能について最新の知見を紹介する。また、核骨格タンパク質が胚発生を制御するメカニズムについても述べ、今後の核骨格タンパク質と胚発生に関する研究の方向性について論ずる。

2. ラミンとその機能について

核膜は細胞内外のシグナル伝達を統合し、遺伝子発現を調節するうえで重要な役割を担っている。核膜は内核膜、外核膜、核膜孔複合体により構成されている。さらに、核膜の内側を覆う核ラミナと呼ばれる内核膜部位にはフィラメント状のタンパク質であるラミンが網目状の構造を形成しており、クロマチンと隣接している^(10,12) (図 1)。核ラミナを構成するラミンは A 型ラミンと B 型ラミンに分けることができる。A 型ラミンには LMNA 遺伝子からコードされる Lamin A、Lamin C、Lamin C2 が存在しており、選択的スプライシングに起因している (図 1)。Lamin A/C は分化した細胞で発現し、分化過程で重要な役割を果たすことが知られており、細胞分化の他にも核構造安定性の維持、遺伝子発現制御、DNA 損傷修復など細胞内で多くの機能を担っている⁽¹³⁾。また、Lamin C2 は生殖細胞特異的に発現することも知られており、Lamin C2 ノックアウトマウスの雄のみが生殖機能を欠損することから Lamin C2 は精原細胞で役割を果たしていることが明らかになっている⁽¹⁴⁾。Lamin A/C はこのように多様な機能を有し、Lamin A/C における遺伝子変異は様々な疾患と関連がある。Lamin A/C の変異が引き起こす疾患をラミノパシーと総称し、脂肪異栄養症、筋ジストロフィー、心筋症、末梢神経障害、下顎骨形成不全、早老症などの疾患があげられる^(13,15)。Lamin A/C の変異体であるプロジェリンが発現している場合、ハッチンソン・ギルフォード早老症候群 (Hutchinson-Gilford progeria syndrome; HGPS) が発症することも明らかになっている⁽¹⁶⁾。

B 型ラミンには LMNB1 遺伝子からコードされている Lamin B1、LMNB2 遺伝子からコードされる Lamin B2 および、Lamin B3 が存在しており、Lamin B2/B3 は選択的スプライシングに起因している (図 1)。Lamin B3 は生殖細胞特異的に精母細胞で発現し、減数分裂時の核や染色体構造の再構築に関与することが報告されている⁽¹⁷⁾。B 型ラミンはほぼ全ての細胞に発現するとされているが、Lamin B1 は老化細胞で失われることから、細胞の老化に関与していることが知られている⁽¹⁸⁾。B 型ラミンは DNA 複製、遺伝子転写、核小体形成、染色体の位置、細胞周期の制御に重要であると知られており、Lamin B1 欠損細胞では細胞内で核が回転することから細胞核を細胞骨格に固定することにおいても重要であることが明らかになった⁽¹⁹⁻²⁵⁾。また、哺乳類の心筋細胞において Lamin B2 は核膜崩壊とその後の分裂期への進行に必要であり、Lamin B2 の欠損によって分裂期への正常な進行が妨げられ、結果として心筋細胞の再生が阻害される⁽²⁶⁾。

このように A および B 型ラミンは転写をはじめとした核内の様々なイベントの制御を通じて細胞機能調節に重要なタンパク質として知られており、ラミンを介したダイレクトな遺伝子発現制御機構として Lamina-associated domains (LAD) の存在があげられる⁽²⁷⁾ (図 1)。LAD とは、ラミナ近傍に位置する特定のクロマチン領域のことで、LAD 下の遺伝子のほとんどは B コンパートメントに分類される転写レベルが抑制された DNA 領域であるが、低いレベルで遺伝子発現が行われており、この遺伝子発現制御にラミンが直接的に関与することが明らかになっている。

ラミンが LAD 形成を介して遺伝子発現制御に関連することが明らかになってきている一方で、ラミンが初期胚発生においてどのような役割を果たしているのかはあまり明らかになっていない。Borsos らは、LAD は未成熟な卵核胞期卵では確立されていないのに対し、受精後まもなく前核期卵で LAD 形成が見られることを示した⁽²⁸⁾。そして、前核期卵で形成した LAD における一部のゲノム領域は、2 細胞期において核膜から一次的に剥離し、major ZGA で活性化することから、LAD の動的な変化は適切な胚発生のための遺伝子制御と関連しているといえる^(28,29)。また、多能性を保持しているマウス ES 細胞において、ラミンの喪失は特定の LAD の剥離や TAD 間の結合の変化を引き起こすことが明らかになっている⁽³⁰⁾。また、B 型ラミンの欠損が LAD 内にある RED ク

ロマチンと呼ばれる発生に関与する転写活性化状態にある遺伝子群からの転写を促進することから、ラミンによる転写制御が初期胚発生で重要な役割を担っている可能性が高いことが考えられる⁽³¹⁾。

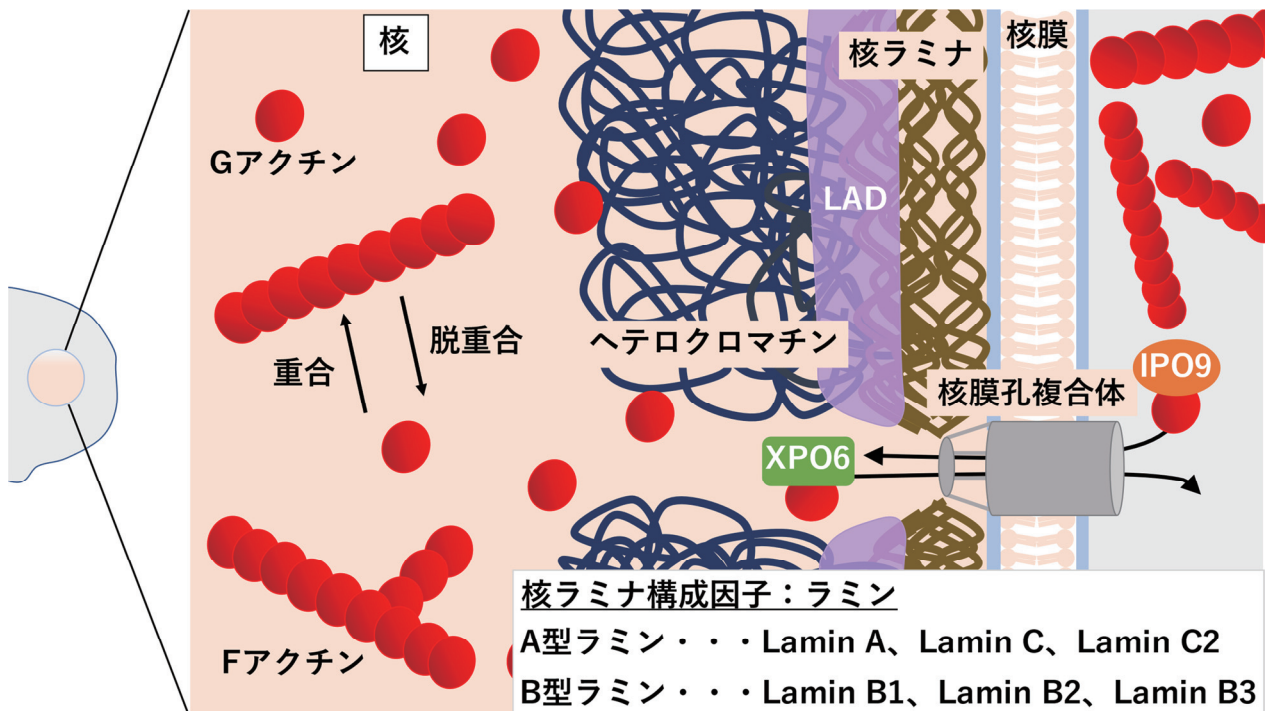


図1 核内におけるラミンタンパク質とアクチンタンパク質の局在と動態

核は核膜によって細胞質と隔てられている。核膜上には核膜孔複合体が存在し、細胞質-核間の物質の輸送に使用される。また、核膜付近にはクロマチンが凝集したヘテロクロマチンが局在し、核ラミナと接する形で Lamina-associated domains (LAD) を形成している。アクチン (赤色) は核内において単量体である G アクチンとそれが重合した F アクチンの形態で存在している。

3. 核内アクチンとその機能について

アクチンは、酵母から哺乳類まで幅広い種で保存されているタンパク質である。細胞内において単量体のアクチン (G アクチン) が重合することによりアクチンフィラメント (F アクチン) を形成する。細胞質に存在するアクチンタンパク質は、細胞骨格の構成成分であり、細胞形態の維持、細胞内輸送など多様な現象と密接に関わっていることが知られている。

特に、核内に存在するアクチンタンパク質のことを核内アクチンと呼び、近年、核内アクチンの動的な重合・脱重合と核-細胞質間の移動が様々な細胞生物学的現象に関与していることが明らかになってきている。核内アクチンの核-細胞質間輸送は、Importin 9 (IPO9) と Exportin 6 (XPO6) が担っている。IPO9 は Cofilin、XPO6 は Profilin と複合体を形成し、アクチンタンパク質の核内外の輸送を担っている^(32,33) (図 1)。さらに、ガン抑制遺伝子として知られる Ras association domain family 1 isoformA (RASSF1A) が XPO6/Profilin 複合体と結合し、核内アクチンの核外輸送と核内のアクチン量の維持に関与していることも報告されている⁽³⁴⁾。このように、アクチンは特異的な輸送機構により、核内の量を細胞種ごとに適切な量へと調整している。

核内アクチンは、クロマチン構造や遺伝子発現制御において必要不可欠な役割を果たすことが多くの研究により明らかにされてきている。G アクチンはクロマチンリモデリング複合体である INO80 の構成因子の一つであり、アクチンは INO80 のクロマチンへの結合に必要であり、クロマチンリモデリング活性に重要な役割を果

たす⁽³⁵⁾。加えて、血清添加などの外部刺激に応答して、核内 F アクチンが形成されることも知られており、血清刺激後に形成された核内 F アクチンが RNA ポリメラーゼ II のクラスター化を促進することが明らかとなっている⁽³⁶⁾。さらに、核内アクチンが RNA ポリメラーゼ II と結合するとともにプロモーターなどの遺伝子発現制御領域だけでなく、遺伝子コード領域にも存在することが報告されている^(37,38)。また、ショウジョウバエの卵形成過程においても、転写されている遺伝子座上に核内アクチンが局在することが示されている⁽³⁹⁾。

このように、核内で重要な機能を有するアクチンだが、細胞種や組織の違いに応じて、その重合化状態は動的かつ特異的に変化する。哺乳類の体細胞（ヒト Hela 細胞やマウス 3T3 線維芽細胞）において、細胞周期の初期 G1 期～中期 G1 期において一過的に核内 F アクチンが形成され、S 期に到達するまでに脱重合されることが知られている⁽⁴⁰⁾。さらに、核内アクチンの重合化状態の遷移は、S 期への進行に必要であることも報告されている⁽⁴¹⁾。また、初期 G1 期に一過的に形成される核内 F アクチンは細胞分裂後の娘細胞の核サイズ制御にも関与している⁽⁴⁰⁾。細胞接着時にも核内においてアクチンの重合化が観察されており、インテグリンを介したシグナル伝達において核内 F アクチンの重合が促進されることが示されている⁽⁴²⁾。加えて、細胞が DNA 複製時に起きる障害である複製ストレスを受けると核内 F アクチンが形成され、Arp2/3 などの核内アクチン結合タンパク質によるアクチン重合化が核の大きさと丸みを増加させ、複製ストレス時の核の変形を防ぐ⁽⁴³⁾。また、核内ミオシンと協同し、核内 F アクチンに沿ってストレスを受けた複製地点が移動し、複製ストレス修復が行われる⁽⁴³⁾。さらに、免疫細胞における核内アクチンの重合化状態の変動も報告されている。T 細胞の活性化が起きる抗原提示細胞との結合時に、T 細胞核内において F アクチンの形成が急速かつ一過的に誘導される。そして、その形成が細胞内における迅速なシグナル伝達と関係がある⁽⁴⁴⁾。このように、アクチンタンパク質は細胞質における細胞骨格タンパク質としての役割だけでなく、核骨格タンパク質としても遺伝子発現制御、細胞周期、DNA 複製、核構造の安定化など多様な細胞生物学的現象において重要な役割を果たしている。

4. 胚発生における核内アクチンの役割

近年、哺乳動物の胚発生においても核内アクチンの関与が明らかになってきている。我々の研究グループは、受精後のエピジェネティックなリプログラミングが起きるマウス初期胚の前核期特異的に、核内 F アクチンが相互につながった核骨格構造がみられることを明らかにし、これを受精卵特異的核内 F アクチンと名付けた⁽⁴⁵⁾。体細胞の初期 G1 期にみられる一過的に形成される核内 F アクチンとは異なり、受精卵特異的核内 F アクチンは S 期および G2 期にも形成され、雌雄前核が融合して消失するまでの間、安定的に存在する特殊な核内構造であることを明らかにした。受精卵特異的核内 F アクチンを人為的に脱重合すると前核の大きさが有意に減少し、DNA 二本鎖切断の箇所も増加する。これらのことから、受精卵特異的核内 F アクチンが雌雄前核の大きさを制御し、DNA 修復の過程においても必要であることが示唆されている（図 2）。また、受精卵特異的核内 F アクチンの人為的な脱重合は産仔率を低下させることから、マウス初期胚の前核期において核内 F アクチンが形成されることは発生過程において重要な意味を成すと言える⁽⁴⁵⁾。これは、核内 F アクチンが哺乳類の発生に必要な因子であることを証明した初めての報告である。

その後、Shi らも受精卵特異的核内 F アクチンをマウス受精卵で確認し、受精卵特異的核内 F アクチン形成とその後の個体発生において重要な知見を得た⁽⁴⁶⁾。Shi らは、難燃剤として広く用いられているデカブロモジフェニルエーテル (DBDPE) の生物毒性を評価するため、マウスに DBDPE を曝露したところ、当該マウスから得た受精卵の核内 F アクチン形成に異常が生じていることを発見した。そして、雌雄両前核の大きさの減少や DNA ダメージの増加も観察している。そして、DBDPE 曝露マウスから得た胚では、着床前後の発生が遅延し、産仔数の減少も顕著であることが確認されている。さらに、出生後の雌の胎仔においては、認知機能や行動に支障をきたすことを発見した（図 2）。つまり、DBDPE 曝露の影響により生じた受精卵特異的核内 F アクチン重合化不全が、胎仔期だけでなく、出生後も影響を及ぼす可能性があると言える⁽⁴⁶⁾。これらの研究により、初期

胚の前核期に発現する受精卵特異的核内 F アクチンが正常な個体への発生を進行させるために必要不可欠な役割を果たしていることが示唆される。

最近、哺乳類の減数分裂前期で停止した卵母細胞において内在性の核内 F アクチンが存在していることが報告された⁽⁴⁷⁾。Scheffler らは、細胞質に存在するアクチンネットワークを破壊する薬剤を用いると、核内 F アクチンが顕著に形成されることを発見した。また、核内に G アクチンを過剰発現させると、核内 F アクチンも有意に増加したことから、核内に存在する G アクチン量が核内 F アクチンの重合の度合いを決定する一因になると考えられる。また、老化した雌マウスの卵母細胞では核内 F アクチンの発現量が減少していることが示され、加齢による不妊と核内 F アクチンが関連している可能性が示唆されている⁽⁴⁷⁾ (図 2)。

このように、近年の研究により哺乳類卵における核内 F アクチンの存在や役割が示されてきたが、核内 F アクチンは両生類であるアフリカツメガエルの卵母細胞においてはじめて報告されている⁽⁴⁸⁾。アフリカツメガエルの卵母細胞の核である卵核胞は、通常の体細胞核と比較して 10 万倍以上の体積を有し、そのため、巨大な核を安定化するために核内アクチンは足場としての役割を果たすと考えられてきた^(48,49)。また、アフリカツメガエルの初期胚においても胞胚期に核内 F アクチンの蓄積が観察されている。カエル胚の核内に蓄積する F アクチンはクロマチンと核膜を繋ぐ役割を果たすことが報告されている⁽⁵⁰⁾ (図 2)。このように、核内 F アクチンの形成は、巨大な卵や胚を有するカエルに特異的なものではなく、哺乳類にも保存された因子であることがわかってきたと言える。今後さらなる解析により、卵形成や胚発生における核アクチンの新たな機能が次々と解明されると期待したい。

5. ラミンと核内アクチンの関係について

核骨格タンパク質同士が協働して核内イベントを制御しているかは、興味深い点である。1998 年に Sasseville と Langelier が *in vitro* において抽出液を用いた実験で、核内アクチンと Lamin A が結合し、相互作用をしていることを明らかにした⁽⁵¹⁾。その後も、*in vitro* で A 型ラミンと B 型ラミンの両方が核内 F アクチンと直接結合しており、核膜や核骨格の力学特性に動的変化を与える可能性が示唆された⁽⁵²⁾。また、カエル卵抽出液と HeLa 細胞を用いた実験から、核内 F アクチンと Lamin A の存在比率が核の形状の決定に重要であることが示唆された⁽⁵³⁾。Lamin A/C の変異体であるプロジェリンを発現する HGPS モデル細胞において、核内 F アクチン形成が阻害されることも報告されている⁽⁵⁴⁾。このように、核骨格タンパク質であり、様々な現象と関与していることが知られているラミンと核内 F アクチンには大きな注目が集まっており、今後さらに研究が進展すると考えられる。

6. 結論

本稿では、核骨格タンパク質であるラミンとアクチンが核内で様々なイベントに関与し、重要な役割を果たしていることを最新の知見を中心に示した。核内構造の空間的な配置が転写に関わってくるが、これには核骨格タンパク質が強く関係していると考えられる。しかし本稿で述べた通り、哺乳類における胚発生とラミンの関係や、核内アクチンとラミンの相互作用が及ぼす影響などの知見は未だ乏しい。今後は初期胚におけるラミンと核内アクチンの相互作用を明らかにするため、核内アクチンとラミンの動態を同時に可視化するシステムの開発が必要になってくるだろう。また、核の形態は細胞の生存に大きく関わることも知られており、核骨格タンパク質が核の形態に及ぼす影響についても今後の研究の展開が期待される。

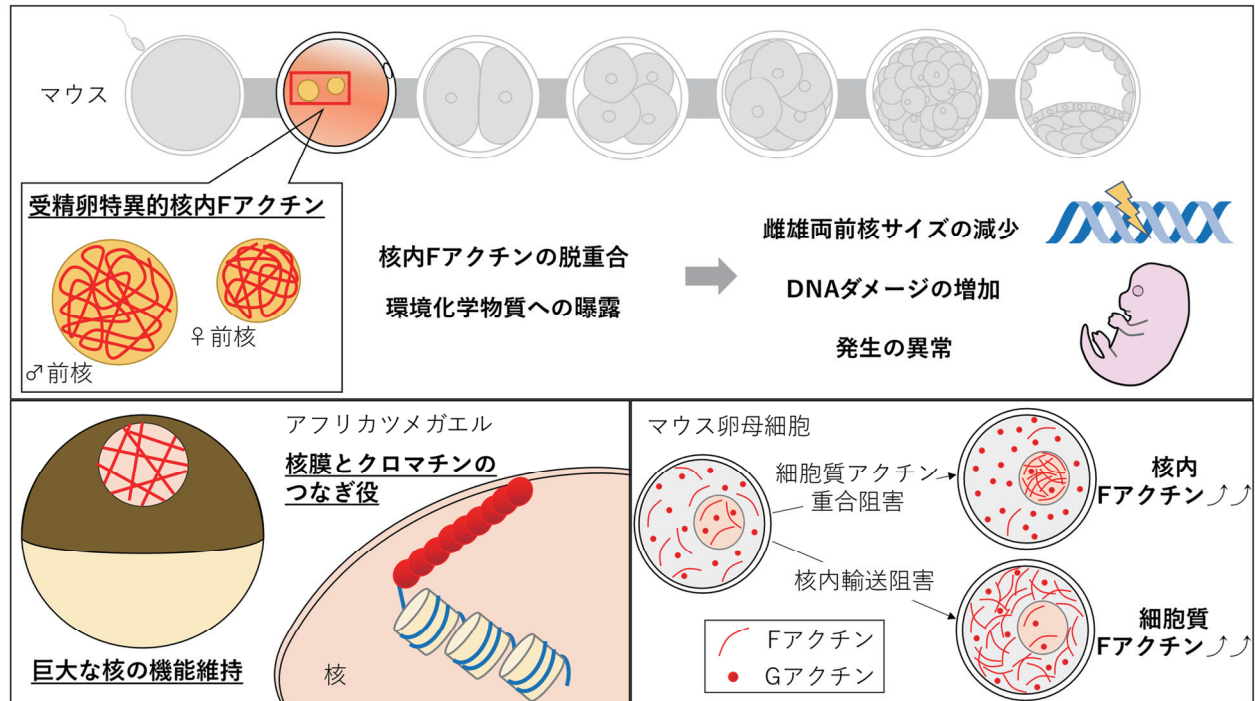


図2 胚発生における核内アクチンの役割

核内 F アクチンは動物の胚発生においてもその機能が徐々に明らかにされてきている。マウスでは、受精卵の前核期に核内 F アクチン（受精卵特異的核内 F アクチン）が形成される（図上）。また、哺乳類の卵母細胞では細胞質内の G アクチン量の変動が核内 F アクチンの重合化に影響を与えている（図右下）。さらに、アフリカツメガエルでは卵核胞および初期胚核において核内 F アクチンの存在が報告され、初期胚核において核膜とクロマチンとを繋いでいる（図左下）。

参考文献

1. Eckersley-Maslin, M.A., Alda-Catalinas, C., Reik, W. (2018) Dynamics of the epigenetic landscape during the maternal-to-zygotic transition. *Nat Rev Mol Cell Biol* 19, 436–450.
2. Abe, K., Funaya, S., Tsukioka, D., Kawamura, M., Suzuki, Y., Suzuki, M.G., Schultz, R.M., Aoki, F. (2018) Minor zygotic gene activation is essential for mouse preimplantation development. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115, E6780–E6788.
3. Abe, K., Yamamoto, R., Franke, V., Cao, M., Suzuki, Y., Suzuki, M.G., Vlahovicek, K., Svoboda, P., Schultz, R.M., Aoki, F. (2015) The first murine zygotic transcription is promiscuous and uncoupled from splicing and 3' processing. *EMBO J* 34, 1523–1537.
4. Meister, P., Towbin, B.D., Pike, B.L., Ponti, A., Gasser, S.M. (2010) The spatial dynamics of tissue-specific promoters during *C. elegans* development. *Genes Dev* 24, 766–782.
5. Kouzarides, T. (2007) Chromatin Modifications and Their Function. *Cell* 128, 693–705.
6. Clapier, C.R., Iwasa, J., Cairns, B.R., Peterson, C.L. (2017) Mechanisms of action and regulation of ATP-dependent chromatin-remodelling complexes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 18, 407–422.

7. Davidson, I.F., Bauer, B., Goetz, D., Tang, W., Wutz, G., Peters, J.-M. (2019) DNA loop extrusion by human cohesin. *Science* 366, 1338–1345.
8. Lupiáñez, DG., Kraft, K., Heinrich, V., Krawitz, P., Brancati, F., Klopocki, E., Horn, D., Kayserili, H., Opitz, JM., Laxova, R., Santos-Simarro, F., Gilbert-Dussardier, B., Wittler, L., Borschiwer, M., Haas, SA., Osterwalder, M., Franke, M., Timmermann, B., Hecht, J., Spielmann, M., Visel, A., Mundlos, S. (2015) Disruptions of topological chromatin domains cause pathogenic rewiring of gene-enhancer interactions. *Cell* 161, 1012–1025.
9. Tomikawa, J., Miyamoto, K. (2021) Structural alteration of the nucleus for the reprogramming of gene expression. *FEBS J*, febs.15894.
10. Briand, N., Collas, P. (2020) Lamina-associated domains: peripheral matters and internal affairs. *Genome Biology* 21, 85.
11. Miyamoto, K., Harata, M. (2021) Nucleoskeleton proteins for nuclear dynamics. *The Journal of Biochemistry* 169, 237–241.
12. Amendola, M., van Steensel, B. (2014) Mechanisms and dynamics of nuclear lamina–genome interactions. *Current Opinion in Cell Biology* 28, 61–68.
13. Davidson, P.M., Lammerding, J. (2014) Broken nuclei – lamins, nuclear mechanics, and disease. *Trends in Cell Biology* 24, 247–256.
14. Koncicka, M., Cervenka, J., Jahn, D., Sucha, R., Vodicka, P., Gad, A., Alsheimer, M., Susor, A. (2020) Expression of lamin C2 in mammalian oocytes. *PLOS ONE* 15, e0229781.
15. Worman, H.J., Fong, L.G., Muchir, A., Young, S.G. (2009) Laminopathies and the long strange trip from basic cell biology to therapy. *J Clin Invest* 119, 1825–1836.
16. Davies, B.S.J., Fong, L.G., Yang, S.H., Coffinier, C., Young, S.G. (2009) The Posttranslational Processing of Prelamin A and Disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 10, 153–174.
17. Furukawa, K., Hotta, Y. (1993) cDNA cloning of a germ cell specific lamin B3 from mouse spermatocytes and analysis of its function by ectopic expression in somatic cells. *The EMBO Journal* 12, 97–106.
18. Saito, N., Araya, J., Ito, S., Tsubouchi, K., Minagawa, S., Hara, H., Ito, A., Nakano, T., Hosaka, Y., Ichikawa, A., Kadota, T., Yoshida, M., Fujita, Y., Utsumi, H., Kurita, Y., Kobaashi, K., Hashimoto, M., Ohtsuka, T., Morikawa, T., Nakayama, K., Kuwano, K. (2019) Involvement of Lamin B1 Reduction in Accelerated Cellular Senescence during Chronic Obstructive Pulmonary Disease Pathogenesis. *The Journal of Immunology* 202, 1428–1440.
19. Moir, R.D., Montag-Lowy, M., Goldman, R.D. (1994) Dynamic properties of nuclear lamins: lamin B is associated with sites of DNA replication. *Journal of Cell Biology* 125, 1201–1212.

20. Shimi, T., Pflieger, K., Kojima, S., Pack, C.G., Solovei, I., Goldman, A.E., Adam, S.A., Shumaker, D.K., Kinjo, M., Cremer, T., Goldman, R.D. (2008) The A- and B-type nuclear lamin networks: microdomains involved in chromatin organization and transcription. *Genes Dev.* 22, 3409–3421.
21. Martin, C., Chen, S., Maya-Mendoza, A., Lovric, J., Sims, P.F.G., Jackson, D.A. (2009) Lamin B1 maintains the functional plasticity of nucleoli. *Journal of Cell Science* 122, 1551–1562.
22. Malhas, A.N., Lee, C.F., Vaux, D.J. (2009) Lamin B1 controls oxidative stress responses via Oct-1. *Journal of Cell Biology* 184, 45–55.
23. Malhas, A., Lee, C.F., Sanders, R., Saunders, N.J., Vaux, D.J. (2007) Defects in lamin B1 expression or processing affect interphase chromosome position and gene expression. *J Cell Biol* 176, 593–603.
24. Malhas, A., Saunders, N.J., Vaux, D.J. (2010) The nuclear envelope can control gene expression and cell cycle progression via miRNA regulation. *Cell Cycle* 9, 531–539.
25. Ji, J.Y., Lee, R.T., Vergnes, L., Fong, L.G., Stewart, C.L., Reue, K., Young, S.G., Zhang, Q., Shanahan, C.M., Lammerding, J. (2007) Cell Nuclei Spin in the Absence of Lamin B1. *Journal of Biological Chemistry* 282, 20015–20026.
26. Han, L., Choudhury, S., Mich-Basso, J.D., Ammanamanchi, N., Ganapathy, B., Suresh, S., Khaladkar, M., Singh, J., Maehr, R., Zuppo, D.A., Kim, J., Eberwine, J.H., Wyman, S.K., Wu, Y.L., Kühn, B. (2020) Lamin B2 Levels Regulate Polyploidization of Cardiomyocyte Nuclei and Myocardial Regeneration. *Developmental Cell* 53, 42-59.
27. Guelen, L., Pagie, L., Brasset, E., Meuleman, W., Faza, M.B., Talhout, W., Eussen, B.H., de Klein, A., Wessels, L., de Laat, W., van Steensel, B. (2008) Domain organization of human chromosomes revealed by mapping of nuclear lamina interactions. *Nature* 453, 948–951.
28. Borsos, M., Perricone, S.M., Schauer, T., Pontabry, J., de Luca, K.L., de Vries, S.S., Ruiz-Morales, E.R., Torres-Padilla, M.-E., Kind, J. (2019) Genome–lamina interactions are established de novo in the early mouse embryo. *Nature* 569, 729–733.
29. van Steensel, B., Belmont, A.S. (2017) Lamina-associated domains: links with chromosome architecture, heterochromatin and gene repression. *Cell* 169, 780–791.
30. Zheng, X., Hu, J., Yue, S., Kristiani, L., Kim, M., Sauria, M., Taylor, J., Kim, Y., Zheng, Y. (2018) Lamins Organize the Global Three-Dimensional Genome from the Nuclear Periphery. *Molecular Cell* 71, 802-815.e7.
31. Nazer, E., Dale, R.K., Chinen, M., Radmanesh, B., Lei, E.P. (2018) Argonaute2 and LaminB modulate gene expression by controlling chromatin topology. *PLOS Genetics* 14, e1007276.
32. Dopie, J., Skarp, K.-P., Kaisa Rajakylä, E., Tanhuanpää, K., Vartiainen, M.K. (2012) Active maintenance of nuclear actin by importin 9 supports transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109, E544–E552.

-
33. Stüven, T., Hartmann, E., Görlich, D. (2003) Exportin 6: a novel nuclear export receptor that is specific for profilin-actin complexes. *The EMBO Journal* 22, 5928–5940.
 34. Chatzifrangkeskou, M., Pefani, D.-E., Eyres, M., Vendrell, I., Fischer, R., Pankova, D., O’Neill, E. (2019) RASSF1A is required for the maintenance of nuclear actin levels. *The EMBO Journal* 38, e101168.
 35. Kapoor, P., Chen, M., Winkler, D.D., Luger, K., Shen, X. (2013) Evidence for monomeric actin function in INO80 chromatin remodeling. *Nat Struct Mol Biol* 20, 426–432.
 36. Wei, M., Fan, X., Ding, M., Li, R., Shao, S., Hou, Y., Meng, S., Tang, F., Li, C., Sun, Y. (2020) Nuclear actin regulates inducible transcription by enhancing RNA polymerase II clustering. *Science Advances* 6, eaay6515.
 37. Miyamoto, K., Pasque, V., Jullien, J., Gurdon, J.B. (2011) Nuclear actin polymerization is required for transcriptional reprogramming of Oct4 by oocytes. *Genes Dev* 25, 946–958.
 38. Obrdlik, A., Percipalle, P. (2011) The F-actin severing protein cofilin-1 is required for RNA polymerase II transcription elongation. *Nucleus* 2, 72–79.
 39. Sokolova, M., Moore, H.M., Prajapati, B., Dopie, J., Meriläinen, L., Honkanen, M., Matos, R.C., Poukkula, M., Hietakangas, V., Vartiainen, M.K. (2018) Nuclear Actin Is Required for Transcription during *Drosophila* Oogenesis. *iScience* 9, 63–70.
 40. Baarlink, C., Plessner, M., Sherrard, A., Morita, K., Misu, S., Virant, D., Kleinschnitz, E. M., Harniman, R., Alibhai, D., Baumeister, S., Miyamoto, K., Endesfelder, U., Kaidi, A., Grosse, R. (2017) A transient pool of nuclear F-actin at mitotic exit controls chromatin organization. *Nat Cell Biol* 19, 1389–1399.
 41. Parisis, N., Krasinska, L., Harker, B., Urbach, S., Rossignol, M., Camasses, A., Dewar, J., Morin, N., Fisher, D. (2017) Initiation of DNA replication requires actin dynamics and formin activity. *EMBO J* 36, 3212–3231.
 42. Plessner, M., Melak, M., Chinchilla, P., Baarlink, C., Grosse, R. (2015) Nuclear F-actin Formation and Reorganization upon Cell Spreading. *Journal of Biological Chemistry* 290, 11209–11216.
 43. Lamm, N., Read, M.N., Nobis, M., Van Ly, D., Page, S.G., Masamsetti, V.P., Timpson, P., Biro, M., Cesare, A.J. (2020) Nuclear F-actin counteracts nuclear deformation and promotes fork repair during replication stress. *Nat Cell Biol* 22, 1460–1470.
 44. Tsopoulidis, N., Kaw, S., Laketa, V., Kutscheidt, S., Baarlink, C., Stolp, B., Grosse, R., Fackler, O.T. (2019) T cell receptor-triggered nuclear actin network formation drives CD4⁺ T cell effector functions. *Science Immunology* 4, eaav1987.
 45. Okuno, T., Li, W. Y., Hatano, Y., Takasu, A., Sakamoto, Y., Yamamoto, M., Ikeda, Z., Shindo, T., Plessner, M., Morita, K., Matsumoto, K., Yamagata, K., Grosse, R., Miyamoto, K. (2020) Zygotic Nuclear F-Actin Safeguards Embryonic Development. *Cell Reports* 31, 107824.

46. Shi, F., Xu, Y., Zhang, S., Fu, Z., Yu, Q., Zhang, S., Sun, M., Zhao, X., Feng, X. (2022) Decabromodiphenyl ethane affects embryonic development by interfering with nuclear F-actin in zygotes and leads to cognitive and social disorders in offspring mice. *The FASEB Journal* 36, e22445.
47. Scheffler, K., Giannini, F., Lemonnier, T., Mogessie, B. (2022) The prophase oocyte nucleus is a homeostatic G-actin buffer. *Journal of Cell Science* 135, jcs259807.
48. Bohnsack, M.T., Stüven, T., Kuhn, C., Cordes, V.C., Görlich, D. (2006) A selective block of nuclear actin export stabilizes the giant nuclei of *Xenopus* oocytes. *Nat Cell Biol* 8, 257–263.
49. Feric, M., Brangwynne, C.P. (2013) A nuclear F-actin scaffold stabilizes ribonucleoprotein droplets against gravity in large cells. *Nat Cell Biol* 15, 1253–1259.
50. Oda, H., Shirai, N., Ura, N., Ohsumi, K., Iwabuchi, M. (2017) Chromatin tethering to the nuclear envelope by nuclear actin filaments: a novel role of the actin cytoskeleton in the *Xenopus* blastula. *Genes to Cells* 22, 376–391.
51. Sasseville, A.M.-J., Langelier, Y. (1998) In vitro interaction of the carboxy-terminal domain of lamin A with actin. *FEBS Letters* 425, 485–489.
52. Simon, D.N., Zastrow, M.S., Wilson, K.L. (2010) Direct actin binding to A- and B-type lamin tails and actin filament bundling by the lamin A tail. *Nucleus* 1, 264–272.
53. Mishra, S., Levy, D.L. (2022) Nuclear F-actin and Lamin A antagonistically modulate nuclear shape. *Journal of Cell Science* 135, jcs259692.
54. Takahashi, Y., Hiratsuka, S., Machida, N., Takahashi, D., Matsushita, J., Hozak, P., Misteli, T., Miyamoto, K., Harata, M. (2020) Impairment of nuclear F-actin formation and its relevance to cellular phenotypes in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nucleus* 11, 250–263.

英文抄録

Cellular functions of nucleoskeleton proteins and their roles in embryonic development

Rin Sakanoue¹, Yasuki Miyagawa², Kei Miyamoto^{1,2}

The vertebrate nucleus is physically separated from the cytoplasm by the lipid bilayer, nuclear envelope. In the nucleus, DNA is condensed by histone proteins, forming chromatin, and is encased by the nuclear envelope. Milestone studies on chromatin conformation in the interphase nucleus have revealed that, transcriptionally active and inactive genes are enriched in the so-called A and B compartment, respectively, suggesting that 3D chromatin organization plays an important role in transcriptional regulation. In order to establish proper chromatin organization, the nuclear structure itself can serve as a key factor, and it is maintained by nucleoskeleton proteins. Nucleoskeleton proteins include lamins and nuclear actin, which are involved in not only nuclear architecture maintenance but also transcription and chromatin organization. Recent studies demonstrate that lamins are involved in the regulation of transcription especially from lamina associated domains (LAD) and are important for preventing cellular senescence and various diseases. Furthermore, nuclear actin is involved in a variety of biological processes across species. Here, we focus on these two nucleoskeleton proteins, namely lamins and nuclear actin. We introduce the latest findings about nuclear roles of lamins and actin in the context of cellular biology. Moreover, we introduce developmental roles of nucleoskeleton proteins in diverse animal species. Finally, we discuss the future research direction regarding the emerging research topic on nucleoskeleton proteins and embryonic development.

Keywords: Nucleoskeleton protein, Development, Lamin, Nuclear actin

Received 16 December 2022, Accepted 16 February 2023.

¹ Major in Biotechnological Science, Graduate School of Biology-Oriented Science and Technology, Kindai University, Wakayama 649-6493, Japan.

² Department of Genetic Engineering, Faculty of Biology Oriented Science and Technology, Kindai University, Wakayama 649-6493, Japan.