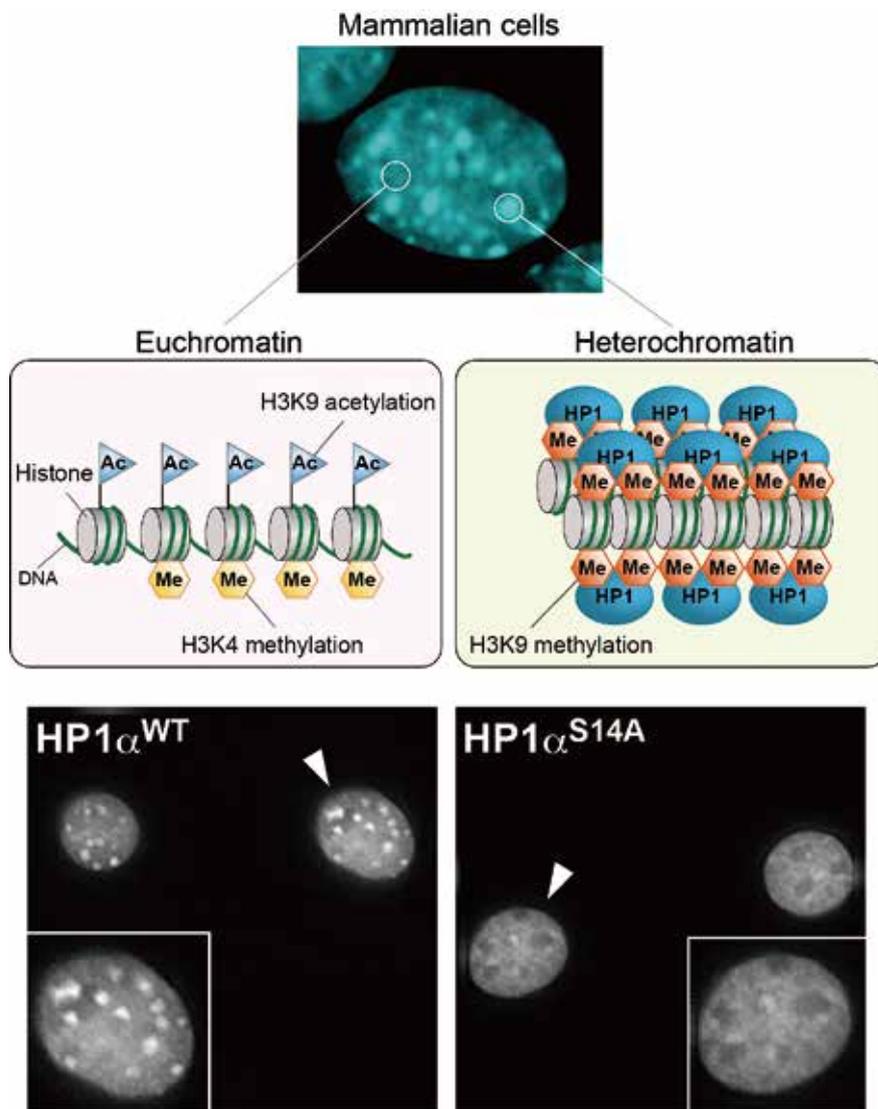


エピジェネティクスの分子機構

私たちの個体を形作る細胞は、それぞれ全く同じセットのゲノム DNA を持っている。しかし、個々の細胞の働きは多様であり、全ての細胞が同じように DNA を使っていたのでは、このような多様性を生み出すことはできない。このように、DNA の一次配列だけでは説明できない現象は「エピジェネティクス」と呼ばれ、個体の発生や細胞の分化だけでなく、疾患や老化のメカニズム解明の鍵を握ると考えられている。私たちは DNA を取り巻く「クロマチン」という構造に着目し、そのダイナミックな構造変換がどのようにエピジェネティックな現象を調節しているのか、その分子機構の解明を目指している。



Members

教授
中山 潤一

助教
濱田 京子
片岡 研介

技術支援員
吉村 ゆり子

事務支援員
浅井 友理子

特別実習生
蜂須賀 亜季
(福井大学)

(上段) マウスの細胞を DAPI で染色した像。濃く染色される領域がヘテロクロマチンで、淡く染色される領域は遺伝子発現が活発に行われているユークロマチン。(中段) ユークロマチン領域 (左) では、転写の活性化に関わるヒストンのアセチル化や、H3K4 メチル化が存在している。一方ヘテロクロマチン領域 (右) では、抑制的に働く H3K9 メチル化が存在し、進化的に保存された HP1 タンパク質が結合して高次のクロマチン構造が形成される。(下段) リン酸化が入らない変異 HP1 (S14A) では、ヘテロクロマチンへの局在に異常が見られる。

高次クロマチン構造形成の分子機構

真核細胞の染色体には、高度に凝縮したヘテロクロマチンと呼ばれる構造が存在しています。この高次のクロマチン構造は、セントロメアなど、染色体の機能ドメインの形成に寄与するとともに、エピジェネティックな遺伝子発現の制御にも重要な役割を果たしています。分裂酵母を用いた解析から、このヘテロクロマチンの形成に、RNAサイレンシングと呼ばれる現象の関与が明らかにされました。しかし、高等真核生物において、RNAサイレンシングとヘテロクロマチン形成がどのように結びつくのか、まだまだ数多くの謎が残されています。私達の研究部門では、主に分裂酵母を材料にヘテロクロマチン構造の形成メカニズムの解明に取り組んでいます。



図1. 高次クロマチンの形成機構

ヒストンメチル化酵素の機能解析

クロマチンの大きな構造変化や、遺伝子発現を調節するためには、クロマチンの基本単位であるヌクレオソームの構造を変化させる必要があります。近年の解析から、ヌクレオソームを構成するヒストンが様々な翻訳後修飾を受け、この変化が様々な生命現象と関わる事が明らかにされてきました。特にヒストンのメチル化修飾は、安定なエピジェネティックマークとして考えられており、そのメチル化修飾の変化を制御している機構の解明は、エピジェネティックな遺伝子発現制御の理解につながると期待されます。私達の研究部門では、ヒストンのメチル化修飾を触媒するメチル化酵素、脱メチル化酵素の解析を進めています。

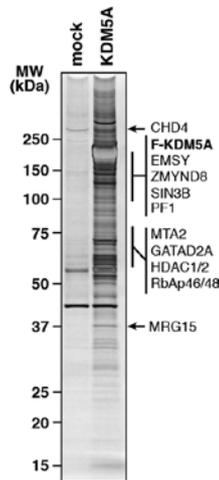


図2. 精製したヒストン脱メチル化酵素複合体

ヒストン修飾認識の分子機構

クロモドメイン (CD) は、クロマチンの構造変化に関わる多くのタンパク質に見いだされる、進化的に保存されたモチーフ構造です。ヘテロクロマチンタンパク質 HP1 を中心とする研究によって、CD がメチル化されたヒストンを特異的に認識して結合するモジュールであることが明らかにされました。しかし、近年の解析から、CD によるメチル化ヒストンの認識には、近傍の核酸結合能の寄与や翻訳後修飾が関与することが明らかにされてきました。私達の研究部門では、哺乳類のクロマチンタンパク質がどのようにクロマチンを標的としているのか、その分子機構の解明を進めています。

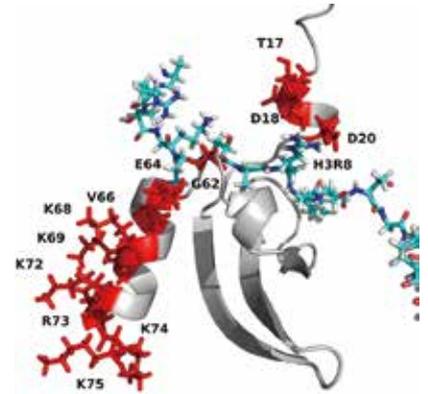
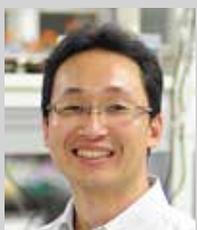


図3. 核酸との相互作用に関わるクロモドメイン上の残基

参考文献

- Machida, S., Takizawa, Y., Ishimaru, M., Sugita, Y., Sekine, S., Nakayama, J., Wolf, M., Kurumizaka, H. (2018) Structural basis of heterochromatin formation by human HP1. *Mol Cell* 69, 385-397.
- Shirai, A., Kawaguchi, T., Shimojo, H., Muramatsu, D., Ishida-Yonetani, M., Nishimura, Y., Kimura, H., Nakayama, J., Shinkai, Y. (2017) Impact of nucleic acid and methylated H3K9 binding activities of Suv39h1 on its heterochromatin assembly. *eLife* 6, e25317.
- Nishibuchi, G., Machida, S., Osakabe, A., Murakoshi, H., Hiragami-Hamada, K., Nakagawa, R., Fischle, W., Nishimura, Y., Kurumizaka, H., Tagami, H., and Nakayama, J. (2014). N-terminal phosphorylation of HP1 α increases its nucleosome-binding specificity. *Nucleic Acids Res.* 42, 12498-12511.
- Ishida, M., Shimojo, H., Hayashi, A., Kawaguchi, R., Ohtani, Y., Uegaki, K., Nishimura, Y., and Nakayama, J. (2012). Intrinsic nucleic acid-binding activity of Chp1 chromodomain is required for heterochromatic gene silencing. *Mol. Cell* 47, 228-241.
- Kawakami, K., Hayashi, A., Nakayama, J., and Murakami, Y. (2012). A novel RNAi protein, Dsh1, assembles RNAi machinery on chromatin to amplify heterochromatic siRNA. *Genes Dev.* 26, 1811-1824.
- Hayashi, A., Ishida, M., Kawaguchi, R., Urano, T., Murakami, Y., and Nakayama, J. (2012). HP1 homologue Swi6 acts in concert with Ers1 to regulate RNAi-directed heterochromatin assembly. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 109, 6159-6164.

教授
中山 潤一



助教
濱田 京子



助教
片岡 研介

