

# 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。

エピジェネティクスの基盤となるクロマチンのダイナミクス

ユークロマチン

アセチル化  
H3K4 メチル化 (活性型)

ヘテロクロマチン

DNA メチル化  
H3K9 メチル化 (不活性型)

哺乳類動物細胞

分裂酵母

テトラヒメナ

モデルシステムの解析によりその分子メカニズムの解明を目指す

## Members

教授

中山 潤一

助教

片岡 研介

特任助教

林 亜紀

技術課技術職員

西本 裕希

総合研究大学院大学

大学院生

Anisa Fitri Rahayu

Olivera Valentirovic

中村 凜子

吉田 啓貴

技術支援員

吉村 ゆり子

浅井 友理子

事務支援員

清原 愛

(上段) 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 メチル化や DNA 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) 当研究部門では、哺乳類細胞、分裂酵母、原生動物テトラヒメナなどを用いて、クロマチンのダイナミックな構造変化をもたらす分子機構の解明を目指している。

## 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る。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る。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る。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る。

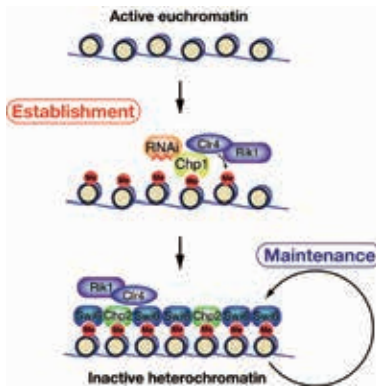


図1：高次クロマチンの形成機構

## ヒストン修飾酵素の機能解析

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る。近年の解析から、ヌクレオソームを構成するヒストンが多様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ことが明らかにされてきた。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ている。私達の研究部門では、ヒストンのメチル化やアセチル化を制御する、ヒストン修飾酵素の機能解析を進めている。

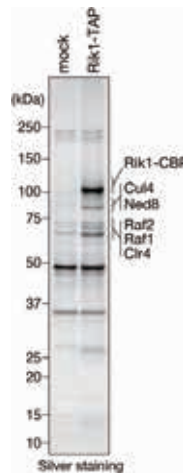


図2：精製したヒストンメチル化酵素複合体

## 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ある。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ている。私達の研究部門では、CDタンパク質がどのようにヘテロ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る。

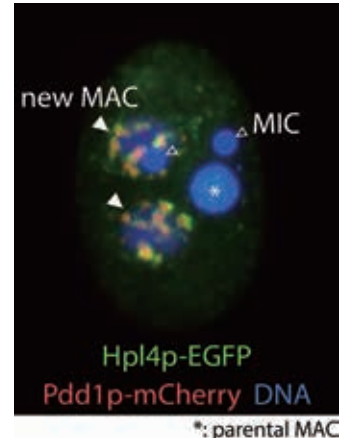


図3：テトラヒメナのHP1様タンパク質の局在解析

参考文献：

- Dong, C., Nakagawa, R., Oyama, K., Yamamoto, Y., Zhang, W., Dong, A., Li, Y., Yoshimura, Y., Kamiya, H., Nakayama, J., Ueda, J., Min, J. (2020). Structural basis for histone variant H3tK27me3 recognition by PHF1 and PHF19. *eLife* 9, e58675.
- Ding, D.Q., Okamasa, K., Katou, Y., Oya, E., Nakayama, J., Chikashige, Y., Shirahige, K., Haraguchi, T., Hiraoka, Y. (2019). Chromosome-associated RNA-protein complexes promote pairing of homologous chromosomes during meiosis in *Schizosaccharomyces pombe*. *Nat. Commun.* 10, 5598.
- Oya, E., Nakagawa, R., Yoshimura, Y., Tanaka, M., Nishibuchi, G., Machida, S., Shirai, A., Ekwall, K., Kurumizaka, H., Tagami, H., Nakayama, J. (2019). H3K14 ubiquitylation promotes H3K9 methylation for heterochromatin assembly. *EMBO Rep.* 20, e48111.
- Nishibuchi, G., Machida, S., Nakagawa, R., Yoshimura, Y., Hiragami-Hamada, K., Abe, Y., Kurumizaka, H., Tagami, H., Nakayama, J. (2019). Mitotic phosphorylation of HP1 $\alpha$  regulates its cell cycle-dependent chromatin binding. *J. Biochem.* 165, 433-446.
- 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.

教授  
中山 潤一

助教  
片岡 研介

特任助教  
林 亜紀

