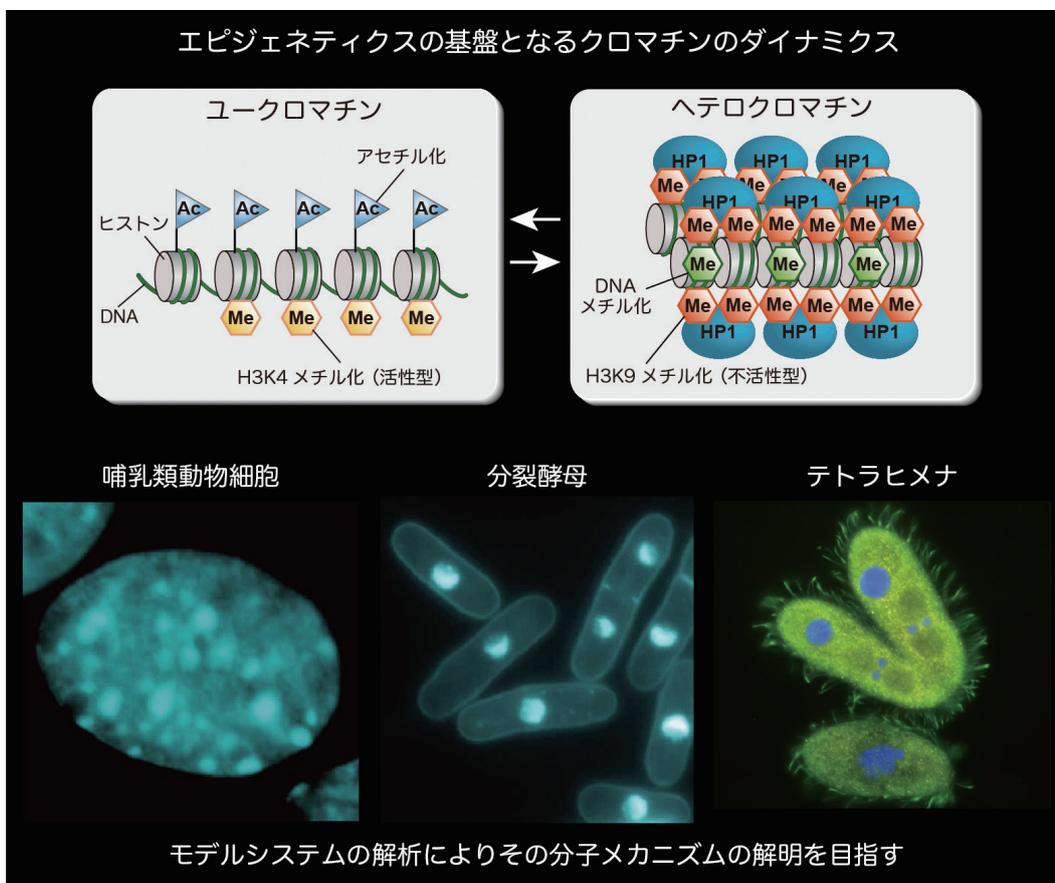


エピジェネティクスの分子機構

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を対象とする研究分野は「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研究と考えられている。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
片岡 研介
川口 隆之

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
大屋 朋之

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、哺乳類動物細胞、分裂酵母、原生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。分裂酵母などのモデル生物を用いた解析から、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機構の関与が明らかにされた。しかし、高次クロマチン構造がどのように形成され維持されているのか、その分子機構には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、種々のモデル生物を用いて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。

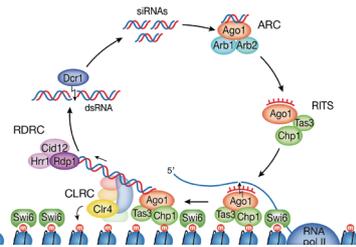


図1. RNAを介した高次クロマチンの形成機構

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の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、ヒストン修飾酵素の機能解析を進めている。

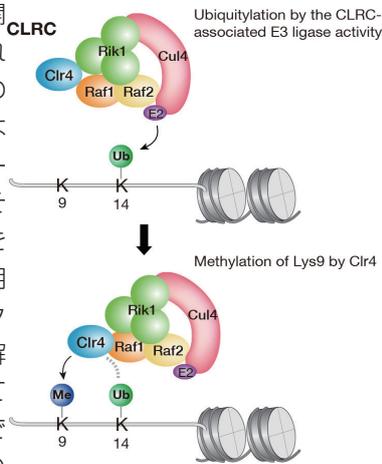


図2. ヒストンメチル化酵素複合体の活性制御機構

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、ヒストンのメチル化修飾がどのように認識されクロマチンの構造変化が起きるのか、その分子機構の解明を進めている。

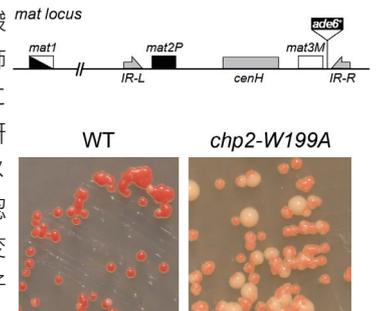
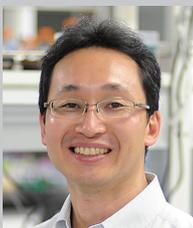


図3. 分裂酵母のHP1タンパク質の機能解析

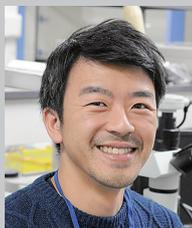
参考文献:

- 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 H3K27me3 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 HP1a 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



助教
川口 隆之



特任助教
林 亜紀

