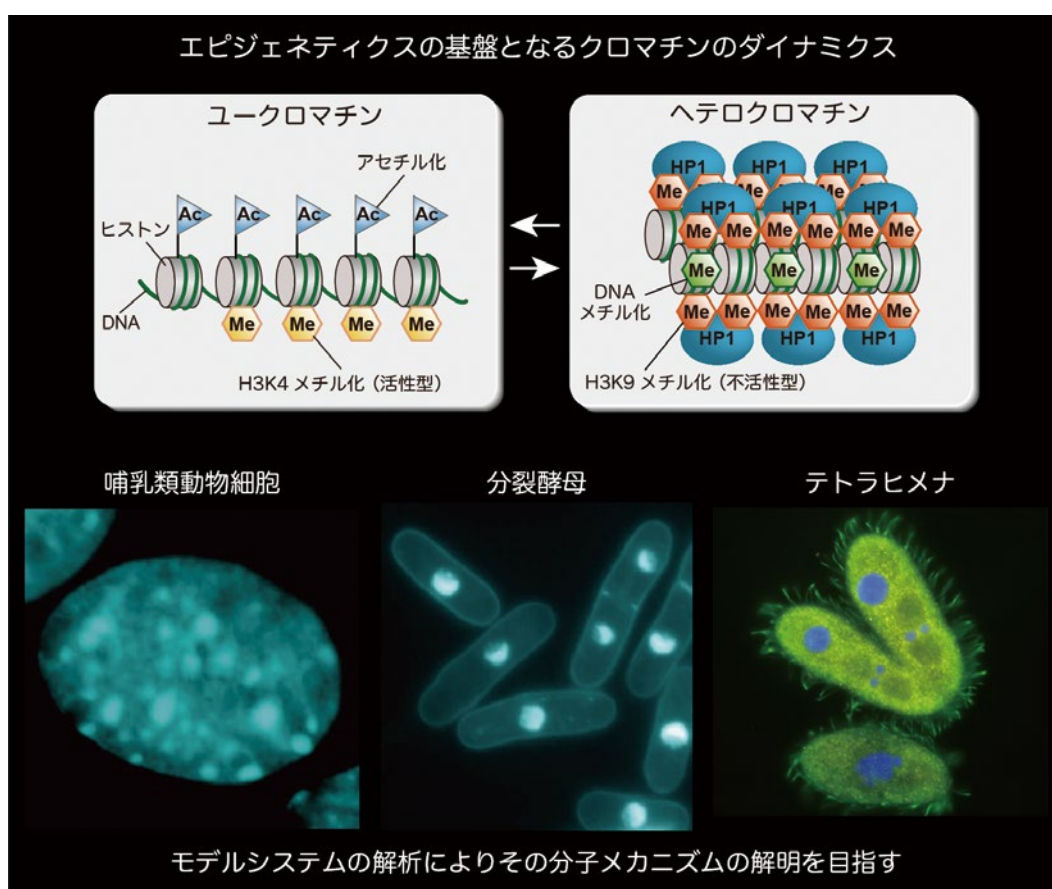


エピジェネティクスの分子機構

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。



Staff

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

(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。

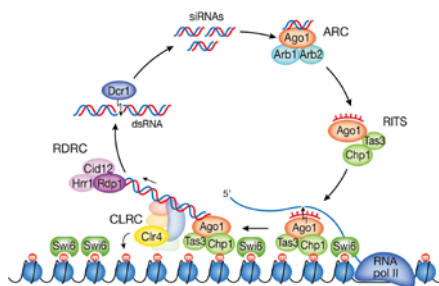


図1. RNA を介した高次クロマチンの形成機構

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。私たちの研究部門では、ヒストン修飾酵素の制御機構の解明を目指している。

図2. ヒストンメチル化酵素複体の活性制御機構

The diagram illustrates the regulation of histone methylation by the CLRC complex. It shows two states of the complex acting on a nucleosome. In the top state, the CLRC complex (Cul4, Rik1, Raf1, Raf2, E2) is shown ubiquitinating histone H2A (K14) on a nucleosome, labeled 'Ubiquitylation by the CLRC-associated E3 ligase activity'. In the bottom state, the CLRC complex is shown methylating histone H2A (K9) on a nucleosome, labeled 'Methylation of Lys9 by Cul4'. The diagram is labeled '図2. ヒストンメチル化酵素複体の活性制御機構'.

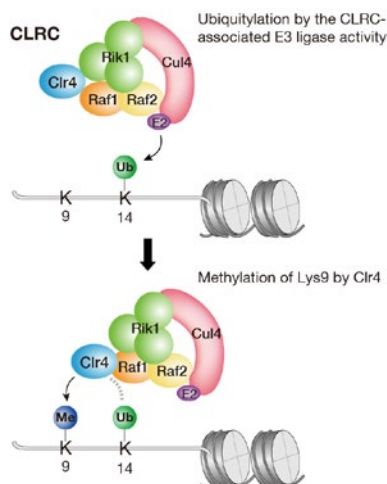


図 2. ヒストンメチル化酵素複合体の
活性制御機構

世代を超えたエピジェネティック情報伝播の分子機構

有性生殖を行う生物は、減数分裂の過程を経て半数体である配偶子や孢子を形成する。配偶子や孢子は、ゲノムDNAの情報に加えて遺伝子発現の記憶に相当するエピジェネティックな情報も伝播していると考えられるが、それらの情報がどのように特殊なクロマチン構造を介して伝播されるのか、その分子機構については不明な点が多く残されている。私たちの研究部門では、高等真核生物の配偶子のモデルとして分裂酵母の孢子を研究材料に用いて、エピジェネティックな情報が世代を超えて伝播される仕組みの解明を目指している。

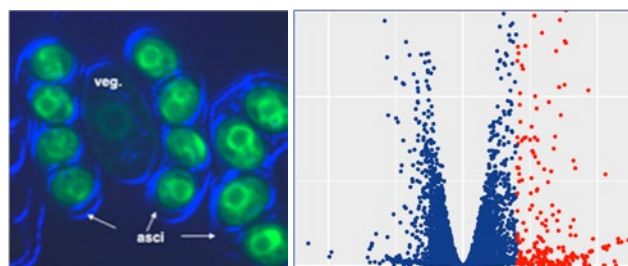


図3. 分裂酵母の孢子（左）と発現遺伝子の比較解析（右）

参考文献:

1. Nakamura, R., Nakayama, J. (2023). Regulation of the SUV39H family methyltransferases: Insight from fission yeast. *Biomolecules* 13, 593.
2. 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.
3. 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.
4. Oya, E., Nakagawa, R., Yoshimura, Y., Tanaka, M., Nishibuchi, G., Machida, S., Shirai, A., Ekwali, K., Kurumizaka, H., Tagami, H., Nakayama, J. (2019). H3K14 ubiquitylation promotes H3K9 methylation for heterochromatin assembly. *EMBO Rep.* 20, e48111.
5. Nishibuchi, G., Machida, S., Nakagawa, R., Yoshimura, Y., Hiragami-Hamada, K., Abe, Y., Kurumizaka, H., Tagami, H., Nakayama, J. (2019). Mitotic phosphorylation of HP1 α regulates its cell cycle-dependent chromatin binding. *J. Biochem.* 165, 433-446.
6. 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.

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

