

提出日：2019年4月25日

平成30年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名	エピジェネティクス制御の分子機構の解明（特に HP1 分子について）	
研究代表者	氏名	末武勲
	所属機関名・部局名	甲子園大学 栄養学部 栄養学科
	職名	教授
事業名 (該当の事業名の右欄に○)		共同研究員
		超高磁場NMR 共同利用研究課題
		クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題
	○	客員フェロー
蛋白研受入担当教員名	篠原彰 先生	
<p>タンパク質は、細胞内外で化学修飾を受け、機能が調節されることが良く知られている。本年度は、核タンパク質であるヒストン H3 分子上の化学修飾の認識に関わる研究を行った。なかでも、ヒストン H3 の修飾のうち、9 番目のリシン (K9) の認識について、京大 高田先生との共同研究でコンピューターシュミレーションを解析するのみならず、認識タンパク質の新性質を明らかにした。</p> <p>ヒストン H3 の K9 がトリメチル化されると、一般に遺伝子発現が抑制されるとされるが、その分子機構は明らかではない。というのも、修飾ヒストンの認識の詳細が不明なためである。K9 トリメチル化を特異的に認識する蛋白質の一つに HP1 (Heterochromatin Protein 1) がある。哺乳類には、HP1 は 3 種類 (α、β、γ) が存在し、それぞれのノックアウトの表現型が異なると共に、免疫組織化学的に局在が異なると報告され、3 種の機能の違いが示されていた。しかし、K9 メチル化ペプチドを用いると 3 種は同程度の結合を示すという生化学的性質が知られており、生体でどうして 3 種が異なる機能を果たすかわからなかった。言い換えると、ヒストン修飾読み取りの分子機構が分からなかったのである。</p> <p>私たちは、結合基質をより生体に近いヌクレオソームを用いることにより、少なくとも HP1 α と γ とに結合様式の違いを報告し、HP1 のアイソフォーム間の性質の違いを分子レベルで解析できる手掛かりを得ていた (Mishima et al NAR, 2015)。その認識について研究をさらに進めるため、ダイナミックに結合を解析できるシュミレーションを、京大の高田先生と共に行った。その結果、生化学実験をサポートするように、HP1 α、HP1 γ は異なる結合様式を示すだけでなく、両者共に 2 つのヌクレオソームにまたがって結合するというシュミレーション結果が得られた。さらに、シュミレーションにより、HP1 分子上に新たな DNA 結合部位が予想されたため、生化学的に確認したところ、これまでに報告がない DNA 結合部位を確認することができた。</p>		

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：令和元年 5 月 17 日（金） ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp

