

(様式 1-2)

提出日：2021 年 4 月 15 日

2020 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を介した遺伝子発現に与える栄養の効果		
研究代表者	氏名	末武勲	
	所属機関名・部局名	中村学園大学 栄養科学部 栄養科学科	
	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	北條裕信 教授		
<p>これまでに、遺伝子発現制御の1つの機構として、エピジェネティクス制御は周知となっている。抑制系のエピジェネティクス制御の代表として、DNAメチル化修飾と、ヒストンの特異的な化学修飾（ヒストンH3の9番目のリシンのトリメチル修飾（H3K9me3））がある。H3K9me3は、ヘテロクロマチンタンパク質1（HP1）により認識されることは、K9me3を含むペプチドを使って明らかとなっている。これまでに、研究代表者たちが、ヌクレオソームを再構成し、HP1の基質に用いたところ、ヌクレオソームが二つ以上並んだ時に、高い効率でHP1がK9me3を認識することを見出した。また、京大の高田先生とのPCモデリングでも、HP1が連なった2つのヌクレオソームをまたがって結合することが予想された。つまり、基質を高次構造に変えるだけで、HP1の認識にはまだ明らかにされていないことが多いことを示した。特に、PCモデリングで、HP1がヌクレオソームを跨いで結合する時、HP1の構造を変化させながらリンカーDNA上を滑り、近傍のヌクレオソームに結合したため(Watanabe S, *Suetake I, *Takada S. et al. (2018) <i>Biophysical J.</i> 114, 2336-2351)、HP1分子の運動性を実際に測定することは重要な課題と考えられる。しかし、これまでに運動性については報告がないので、貴研究所の電子スピン共鳴解析装置（ESR）を用いて測定を開始した。</p> <p>私たちは、HP1の性質を調べる上で、これまでの静的研究でなく、動的研究を持ち込もうとしている。HP1は、大きく分けて2つのドメイン（CD,CSD）とそれを繋ぐ「構造を持たないHR」からなる。CSDの運動性は、2量体形成に応じ、見かけ上の分子量増加に伴って、予想通りの運動性低下を確認した。驚いたことに、CSDの運動性は、非常に運動性が高いと言われるHRによって、大きく減弱されることが分かった。酵母の場合、2量体内でCDとCDが相互作用することが知られているので、当初、その効果がHRを介してCSDの運動性の低下に関与すると考えた。しかし、CDとCDの相互作用は、哺乳類のHP1では検出されないこと、さらにはCDを欠失させてもHRがCSDの運動性を低下させることを見出した。そのため、柔らかい構造と言われているHRがCSDの運動性を低下させることとなり、HRのCSD運動性減弱効果の現象は、現在のところ説明が容易でない。一方、哺乳類のHP1には、アイソフォームが3つあり、その3種は主としてHRの長さが異なる。このHRキメラを作成する</p>			

によって、HR がアイソフォーム特異的 CSD 運動性に深く関与することを見出した。これら上記のデータについては、現在投稿準備中である。

ヒストン修飾には多数の修飾があり、上記トリメチル化に加え、まだ機能が明らかにされていない修飾がある。ヒストン脂質化修飾は、機能が不明の修飾の1つであるが、その機能を明らかにしようと考え、特異的なアミノ酸に脂質化修飾を施したヒストンの合成をおえ（Hojo H and Suetake I (2020))、現在、機能解析に向かって進めている。