

ヒト HP1 の解析から見えてきたヘテロクロマチンの構造と機能

講師：小布施 力史 先生

(北海道大学・大学院先端生命科学研究科・分子細胞生物学研究室 教授)

日時：12月1日(月) 16:15~17:45

場所：4号館3階 大講義室

概要

ヘテロクロマチンは細胞周期をとおして凝縮した染色体構造であり、染色体の不活性化に深く関与していると考えられている。その主要な構成因子である HP1 はヒストン H3 のメチル化された9番目のリジン(H3K9me)を認識し、様々なタンパク質との結合を介して多様な染色体機能に関与している。

われわれは、ヘテロクロマチンの成り立ちと機能を分子レベルで理解するために、ヒト HP1 結合タンパク質を網羅的に探索し、82種類を同定した¹⁾。これら HP1 結合タンパク質の解析をとおして、例えば、染色体分配に必須なキネトコア複合体の配向の仕組み^{2) 3)}、M期進行に必須な Aurora B リン酸化酵素の局在と活性を制御する仕組みや¹⁾、不活性 X 染色体のヘテロクロマチン形成メカニズム⁴⁾、などを明らかにしてきた。また、最近、新規 HP1 相互作用タンパク質として同定した HPB66 (HP1 binding protein 66) が、53BP1 を介して DNA 損傷部位へ集積し、相同組み換え修復を促進するメカニズムに関与していることを示唆する結果を得ている。

本セミナーでは、ヘテロクロマチンの成り立ちと機能を理解するためにわれわれが行っている、HP1 とその結合タンパク質の系統的なプロテミクス解析とゲノミクス解析を交えたアプローチについて紹介させていただくとともに、損傷修復応答に関与すると思われる HP1 結合タンパク質 HPB66 の解析結果について議論させていただければと思う。

- 1) Nozawa R.S., Nagao K., Masuda H.T., Iwasaki O., Hirota T., Nozaki N., Kimura H., Obuse C. (2010) Human POGZ modulates dissociation of HP1alpha from mitotic chromosome arms through Aurora B activation. *Nature Cell Biol.*, **12**, 719-727.
- 2) Obuse, C., Iwasaki, O., Kiyomitsu, T., Goshima, G., Toyoda, Y. and Yanagida, M. (2004) A conserved Mis12 centromere complex is linked to heterochromatic HP1 and outer kinetochore protein Zwint-1. *Nature Cell Biol.*, **6**, 1135-1141.
- 3) Kiyomitsu T., Iwasaki O., Obuse C., Yanagida M. (2010) Inner centromere formation requires hMis14, a trident kinetochore protein that specifically recruits HP1 to human chromosomes. *J. Cell. Biol.*, **188**, 791-807.
- 4) Nozawa R.S., Nagao K., Igami K.T., Shibata S., Shirai N., Nozaki N., Sado T., Kimura H., Obuse C. (2013) Human inactive X chromosome is compacted through a polycomb-independent SMCHD1-HBiX1 pathway. *Nature Struct. Mol. Biol.*, **20**, 566-573.

世話人：田上英明 (内線 5818、E-Mail: dan@nsc.nagoya-cu.ac.jp)