

学 位 論 文 内 容 要 旨 (1 / 2)

氏 名	西淵 剛平	提出年月日	平成 27 年 1 月 16 日
主論文名	HP 1 のリン酸化修飾制御とその機能の解明		
真核生物は非常に長大なゲノム DNA を核という小さな領域に収納する必要がある。そのためにゲノム DNA は、ヒストンという進化的に高度に保存された塩基性タンパク質に巻き付いたヌクレオソーム構造として存在し、さらにこの構造が高度に折りたたまれコンパクトにまとめられている。一方で細胞は発生や分化、細胞周期、外部環境に応じて遺伝子の発現を適切なレベルに調節する必要があり、その際このクロマチン構造を部分的に緩めたり、きつくしたりするメカニズムが重要となってくる。このようなクロマチンの構造変換は、DNA の一次配列の変化を伴わない遺伝現象として知られる「エピジェネティクス」を制御する重要な分子機構の一つとして注目されている。特に、クロマチンの主要構成因子であるヒストンの翻訳後修飾は、このエピジェネティックなクロマチンの構造変換において重要な役割を果たしている。 ヒストンにはアセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化など様々な修飾が付加される。その中でもヒストンのメチル化は、付加される残基によってその役割が大きく異なることが知られている。ヒストン H3 の 9 番目のリジン残基のメチル化修飾 (H3K9me) は、ヘテロクロマチンと呼ばれる凝縮したクロマチン構造の構築に必要である。反対に、ユークロマチンと呼ばれる緩んだ状態の活性化型クロマチン領域では、転写が活発な遺伝子のヒストン H3 の 4 番目のリジン残基にメチル化修飾 (H3K4me) が付与される。ヒストンのメチル化修飾はメチル化酵素、脱メチル化酵素によって可逆的に制御される反応であり、メチル化ヒストンを認識するリーダータンパク質によってその情報が読み取られる。 これまでさまざまなモデル生物の解析から、ヘテロクロマチンに特徴的な H3K9me を認識して結合する Heterochromatin Protein 1 (HP1)が、抑制的なクロマチン構造の形成に重要な役割を果たしている事が明らかにされている。HP1 には α、β、γ の 3 種類のファミリータンパク質が存在するが、どの HP1 も自身のクロモドメインを介して H3K9me に結合し、クロマチン構造変換を促進すると考えられている。一方で、HP1 自身が様々な翻訳後修飾を受けることが知られている。これまでに、哺乳類の HP1α の N 末端側のセリンクラ			

学 位 論 文 内 容 要 旨（2／2）

氏 名	西淵 剛平	提出年月日	平成 27 年 1 月 16 日
主論文名	HP1 のリン酸化修飾制御とその機能の解明		
スターが恒常的にリン酸化されていること、そしてこの HP1α のリン酸化が H3K9me への結合を促進していることが明らかにされている。また、HP1α が分裂期特異的にリン酸化されていることも示されている。しかしながら、依然として HP1 のリン酸化修飾がどのようにクロマチン結合に寄与しているのか、その詳細には不明な点が多く残されている。そこで本研究では、まず HP1α のリン酸化を制御する酵素を探索し、そこで同定したリン酸化酵素を大腸菌内で共発現させる方法によってリン酸化 HP1α を大量調製した。次に、DNA や H3K9me ヌクレオソームに対するリン酸化 HP1α の生化学的な性質を検証した。その結果、興味深いことに、HP1α の N 末端側で起こる恒常的なリン酸化は、HP1α と DNA との相互作用を変化させ、その結果として H3K9 未修飾のヌクレオソームに対する親和性を大きく減少させることで、H3K9me ヌクレオソームに対する特異性を高めていることが明らかになった。また、HP1α の分裂期特異的に起こる付加的なリン酸化は、さらなる核酸結合能の低下を示すことが分かった。さらに、細胞を用いた解析ではこのリン酸化が分裂期クロマチンからの解離に寄与していることが明らかになった。一方で、分裂期の染色体において HP1 はその大部分がクロマチンから解離することが報告されている。一般的に、HP1 のクロマチンからの解離は、H3K9 の隣の 10 番目のセリン残基がリン酸化されることによって起きると考えられている。しかし、本研究によって分裂期における HP1α 自身のリン酸化が、この解離の過程に関与していることが示唆された。以上の結果より、HP1 のリン酸化修飾は、HP1 のクロマチン結合をダイナミックに制御することで、ヘテロクロマチン動態制御に寄与していると考えられる。 今回、HP1α のリン酸化修飾とヒストンのメチル化修飾の認識機構に着目したが、その他にもこれまでに数多くのヒストン修飾が発見され、その情報を認識する因子が同定されている。しかしながらそのほとんどは、認識を担うタンパク質の部分ドメインのみで議論され、翻訳後修飾を考慮しているものも少ない。より生体内に近い条件で行われた本研究の成果が、今後のクロマチン情報の認識機構の解明を目指す研究に役立つことが期待される。			