

研究題目 ユビキチン-プロテアソームによるヒストンメチル化酵素の分解 経路の解明

研究組織

研究代表者：立花 誠 （大阪大学大学院生命機能研究科）

共同研究者：小迫 英尊 （徳島大学先端酵素学研究所）

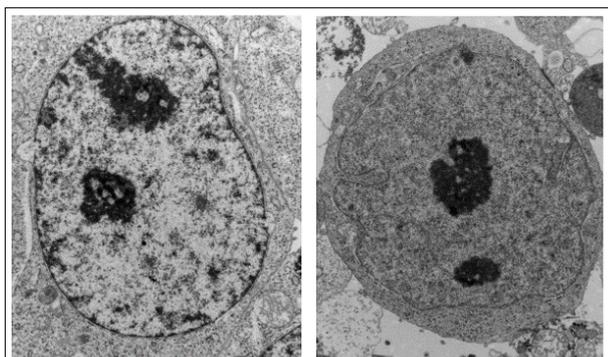
研究分担者：前田 亮 （大阪大学大学院生命機能研究科）

【1】研究の概要

[1-1]本研究の目的・概要

真核生物の転写が抑制された染色体はヘテロクロマチンと呼ばれ、それはヒストン H3 の 9 番目のリジン (H3K9) が高度にメチル化されているという特徴を有している。私たちは、ヘテロクロマチンを構成する代表的なタンパク質である HP1 がヘテロクロマチン構築にどう関わっているのかについて解析を進めた。

HP1 パラログである HP1 α 、HP1 β 、HP1 γ の 3 重欠損したマウス ES 細胞では、ヘテロクロマチン構造が完全に崩壊した（下図を参照）。



ヘテロクロマチンの構造維持におけるHP1の役割

マウスES細胞の電子顕微鏡写真。コントロールの細胞（左）では、核膜周辺に濃く染色されたヘテロクロマチン構造が観察される。一方、HP1を欠損したマウスES細胞（右）では、ヘテロクロマチン構造が全く観察されない。核内の黒い大きな塊は核小体。

予期しなかったことに、HP1 の除去により H3K9 メチル化酵素である Suv39h と Setdb1 の

タンパク質が大幅に減少することが分かった。これらの成果を踏まえ、本研究では H3K9 メチル化酵素のタンパク質分解の分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。

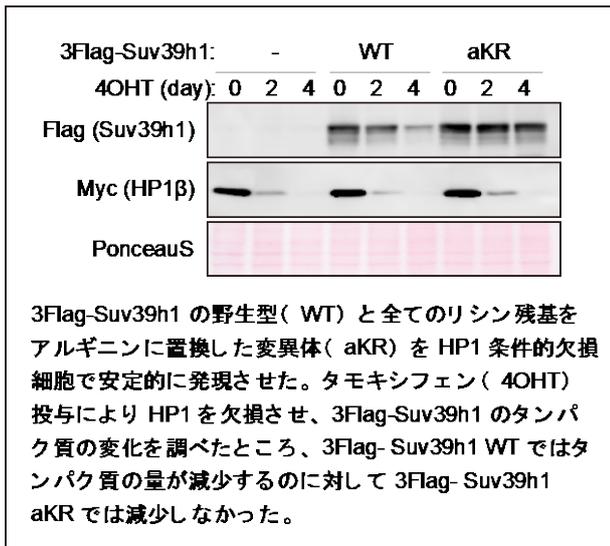
[1-2]研究の方法・経過

2022 年度の共同研究では、Suv39h1 に含まれる全てのリシン残基をアルギニン残基に置換した aKR 変異体を作製した。野生型と aKR 変異体に Flag タグを付与したタンパク質を、HP1 欠損可能なマウス ES 細胞に安定的に発現させ、HP1 欠損後の Suv39h1 タンパク質の変化をウェスタンブロットにより解析した。

【2】研究成果

[2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

これまでの研究から、HP1 の除去により内在性の Suv39h1 のタンパク質が分解されることを明らかにした。その結果と一致して、Suv39h1 を外来的に導入した場合においても、HP1 の除去により Suv39h1 野生型のタンパク質は減少することが明らかとなった（次頁の図を参照）。その一方で、すべてのリシン残基をアルギニン残基に置換した Suv39h1 aKR 変異体では、HP1 の除去によるタンパク質の減少はみられなかった。これらの結果から、HP1 の除去による Suv39h1 タンパク質の減少は、リジン残基を介したユビキチン-プロテアソーム経路によるものと考えられた。



[2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

ほ乳類の個体発生や細胞分化の過程でヘテロクロマチンはダイナミックに変動することが報告されている。私たちの研究結果は、このヘテロクロマチンのダイナミックな変動に H3K9 メチル化酵素のタンパク質分解経路が関与している可能性を提示した。これがもし証明されれば、エピゲノムの新たな制御メカニズムの発見となり、学術的インパクトは大きい。

がんや糖尿病などの生活習慣病や、早期老化症、筋ジストロフィーなどの希少疾患にもヘテロクロマチンの異所的な異常が観察されている。私たちの研究成果によって H3K9 メチル化酵素の分解機構の詳細が明らかになれば、ヘテロクロマチンを人為的に操作できるような薬剤の開発が可能になるかもしれない。

以上のことから、本共同研究は、学術的にも医学的にも大きな波及効果が期待できる。

【3】主な発表論文等

[3-1]論文発表

HP1 maintains protein stability of H3K9 methyltransferases and demethylases.

Maeda R, Tachibana M. EMBO Rep. 2022 Feb 15: e53581. doi: 10.15252/embr.202153581. Online ahead of print. PMID: 35166421

[3-2]学会発表

- 第 39 回染色体ワークショップ
HP1-dependent heterochromatin formation in mammalian cells
Ryo Maeda and Makoto Tachibana
- 遺伝研若手研究会
H3K9 methylation-dependent gene repression in mESCs
Ryo Maeda
- 第 95 回生化学会
H3K9me2/3 represses the expression of 2-cell-stage-specific genes in mESCs
Ryo Maeda and Makoto Tachibana
- 第 95 回生化学会
HP1 は H3K9 メチル化酵素のタンパク質安定性を制御する
立花 誠

[3-3]成果資料等

ResPU (大阪大学研究専用ポータルサイト)

[https://resou.osaka-](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2022/20220215_2)

[u.ac.jp/ja/research/2022/20220215_2](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2022/20220215_2)

染色体の凝集を担うタンパク質の新たな機能

-早期老化症など希少疾患やがんに対する治療法に期待-

【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

2023 年度以降は、Suv39h1 のどのリシン残基が分解に必要なかを明らかにする予定である。また、Suv39h1 と Setdb1 のユビキチン化する E3 リガーゼを同定することで、H3K9 メチル化酵素のタンパク質分解の生物学的な意義を理解したい。特に、個体発生と細胞分化における H3K9 メチル化酵素のタンパク質分解の役割を明らかにしていきたいと考えている。