

(様式 1-1)

2023 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：末武勲

所属機関名・部局名・職名：中村学園大学 栄養科学部 栄養科学科 教授

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

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

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：北條 裕信 教授

(研究室名：有機化学研究室)

(5) 研究成果の概要 (公開)

*背景および目的、方法と結果、について、公開して差し支えない範囲で 1 ページ以内で記載。

遺伝子発現に、核内タンパク質であるヒストンの化学修飾が関与する。なかでも、ヒストン H3 の 9 番目のトリメチル化修飾 (H3K9me3) は、古くから遺伝子発現を抑制する機構として研究がなされている。H3K9me3 を認識するタンパク質に、ヘテロクロマチンタンパク質 1 (HP1) がある。HP1 分子は、2 量体を形成し、分子内には 2 つのドメイン構造と、3 か所の Intrinsically disorder region (IDR) をもつ。これまでに、NMR 等の解析により、IDR が構造を取っていない領域であるとされているものの、IDR 内部が均一に高い運動性を示すかについては報告がない。

本研究において、HP1 の IDR である N-tail、HR、C-tail の運動性について電子スピン共鳴法 (ESR) を用いて、詳細に検討した (Suetake, Hojo, et al., *Applied Magnetic Resonance*, 2023)。以下では、HR に絞って記載する。50% グリセリン存在下の ESR スペクトル解析から、HR 内部で部位により運動性が異なることを見いだした。驚いたことに HR 中央付近には、早い運動に加えて、遅い運動性も示すことが分かり、その遅い運動性は、HP1 を単量体にすることで消失し、2 量体構造でも N-tail を欠失した場合は減少した。同様に、HR の C 端側においても、運動性の遅いスペクトルは観察されたが、C-tail の欠失により見られなくなるが、単量体では維持された。一方、HR の N 端側においては、遅い運動性を示すスペクトルは見いだせなかった。つまり、HR は、部位に依存して分子内・間で相互作用し、そのターゲットは N-tail または C-tail であると示唆された。具体的には、HR 中央付近は、2 量体内で 2 つの分子を跨いで N-tail に、一方 HR の C 端側は、単量体内部で C-tail に、直接または間接的に相互作用すると示唆された。

さらに、HR は DNA に結合するので (Mishima, Suetake et al., *J Mol Biol*, 2013)、DNA により HR 運動性が低下されるかを調べたが、DNA 存在下でも HR の運動性は低下されないため、DNA とは結合解離を繰り返しながら結合する Fuzzy な結合をすることが示唆された (Suetake, Hojo, et al., *Applied Magnetic Resonance*, 2023)。この結合様式は、HP1 と Naked DNA 領域をもつヌクレオソームとの結合の MD シミュレート計算結果 (Watanabe, Suetake et al., *Biophys. J*, 2018) と一致していた。つまり、生化学的には、長らく HR と DNA が安定に結合すると考えられていたが、本券きゅで、動的な結合をすることで提案することができた。以上、このように、ESR を用いることで、IDR の状態・機能について、新視点でもって理解を進めることができた。