

（様式 1-1）

2025 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、ほかは削除してください。）

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：神戸女子大学 管理栄養士養成課程 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ください。）

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（研究室名：蛋白質有機化学研究室）

（５）研究成果の概要

遺伝子発現制御システムの一つとして、エピジェネティック制御がある。なかでも、ヒストンの修飾は古くから知られる制御である。ヒストン H3 の K9 トリメチル化修飾は、遺伝子発現抑制に関与し、それを認識するタンパク質の一つとして、ヘテロクロマチンタンパク質（HP1）がある。HP1 については、分子内の 2 つのドメイン構造が報告されているが、構造をとらない Intrinsically disordered region (IDR) についてはまだその物性情報が少ない。運動性が高い IDR の性質を調べる目的で、その部位に電子スピンを導入し、ESR を用いた解析を進めてきた。電子スピンは、N 末端の IDR 領域内で主鎖に、2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-4-amino-4-carboxylic acid (TOAC) を用いて導入した。主鎖へのスピン導入は、知っている限り最も大きいタンパク質の調製である。具体的には主鎖にスピンを含む合成ペプチドと組換え体の連結による半合成により調整した。

N 末端 IDR では、4 か所リン酸化され、細胞周期によって変化されている。その修飾による物性変化を調べる目的で、主鎖ラベル HP1 を用いて ESR 解析を行った。その結果、リン酸化により N 末端 IDR の運動性が低下する結果が得られた（ τ 値：1.3→4ns への低下）。なお、有機合成による調製の利点を活して、4 か所のうち、2 か所（N 端 tail の N 端側または C 末端側の 2 か所）にリン酸化を導入して、運動性を調べてみたが、4 か所すべてのリン酸化とほぼ同様の運動性低下が見られた。さらに、このリン酸化による N 末端部位の IDR の運動性の束縛は、HP1 が LLPS 形成する条件では増強された。つまり、N 末端部分の IDR の運動性はリン酸化並びに LLPS により制御されることを見出した。なお、この主鎖ラベルにより、これまで行ってきた側鎖ラベルより、より感度よく IDR 運動性をとらえる事に成功した。

なお、パーキンソン病に関わるタンパク質である シヌクレインについても、半合成により化学修飾を導入して、試験管内で、その機能解析も行い、導入した 2 つの化学修飾は、大きく構造を変えないという結果を得た。