

眞貝細胞記憶研究室 (2022)

主任研究員 眞貝 洋一 (Ph.D.)



(0) 研究分野

分科会: 生物

キーワード: エピジェネティクス、翻訳後修飾、疾患モデル

(1) 研究背景と研究目標

当研究室は、エピジェネティクス制御の観点から生命現象を理解することを目標に研究を行っています。ヒストンの翻訳後修飾、特にヒストンリジン残基のメチル化制御は遺伝子の発現だけでなくDNAの修復さらにはクロマチンの構造や安定性にも重要な役割を持っています。この分子基盤を明らかにすることから、モデル動物を用いて生体内の様々な生命機能における役割を明らかにし、エピジェネティクス制御不全の視点から健康・疾患を理解しようとしています。また、エピジェネティクス制御機構をコントロールする新たな手法の開発にも取り組んでいます。

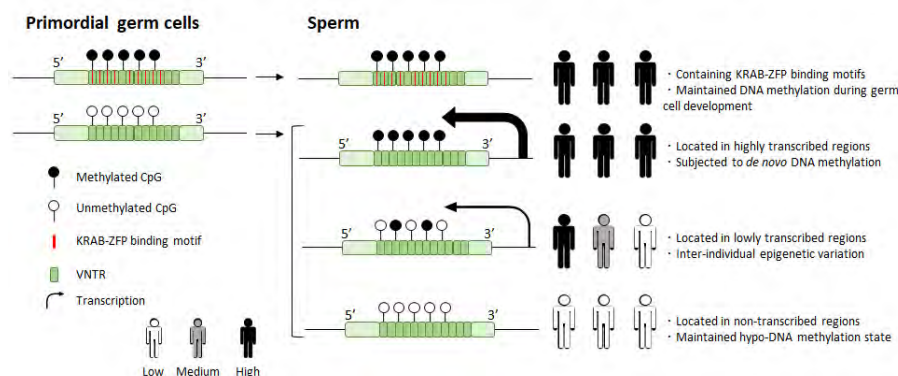
(2) 2022年度成果と今後の研究計画

(A) ヒト雄性生殖細胞に於けるレトロエレメントDNAメチル化の制御メカニズムの解明

Potential role of KRAB-ZFP binding and transcriptional states on DNA methylation of retroelements in human male germ cells. Fukuda K*, Makino Y, Kaneko S, Shimura C, Okada Y, Ichianagi K, Shinkai Y*. *eLife* 2022 Mar 11:e76822.

DNAメチル化、抑制性ヒストン修飾、およびPIWIタンパク質-会合RNAは、哺乳類生殖細胞系におけるレトロエレメントサイレンシングに必須の役割を持つ。また、レトロエレメントサイレンシングの調節異常は雄性不稔と関連している。マウスの生殖細胞では、レトロエレメントのサイレンシング機構は広く研究・理解されてきたが、ヒトではまだよくわかっていない。そこで、我々は、ヒトの始原生殖細胞(PGC)において、Krüppel-associated box domainジンクフィンガータンパク質(KRAB-ZFP)がレトロエレメントのDNAメチル化制御と関連していることことを検討した。その結果、いくつかのKRAB-ZFPの結合サイトを有するエレメントはPGCでのDNA脱メチル化から逃れていることを見出した。さらに、ヒトの精子形成過程において、ヒト上科に特異的なレトロエレメントSINE-VNTR-Alus (SVA) が転写指向性のde novo

Dynamics of DNA methylation of SVA transposons during human male germ cell development



DNAメチル化を受ける可能性を見出した。SVAにおけるde novo DNAメチル化の程度はヒトの個体間で異なり、このことは精子におけるエピジェネティックな個体間変異を有意にもたらし。これらの結果を総合する

と、ヒト男性生殖細胞におけるレトロエレメントの制御に関する潜在的な分子メカニズムが浮き彫りになった。

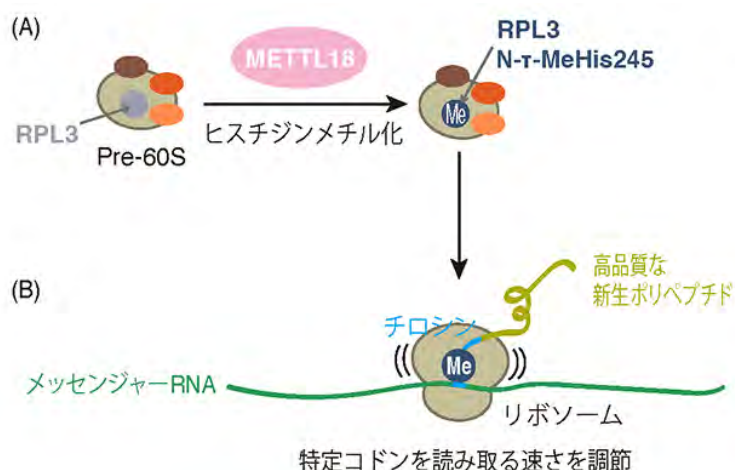
RIKEN press release WEB page: https://www.riken.jp/press/2022/20220413_2/index.html

Future plan. レトロエレメントの抑制状態の個人間の違いの背景にある遺伝因子や環境因子を明らかにできれば、生殖細胞におけるレトロエレメント抑制機構のさらなる解明につながる事が期待できるだろう。さらに検討してゆきたい。

(B) リボソームタンパク質に起きる翻訳後修飾の機能

METTL18-mediated histidine methylation of RPL3 modulates translation elongation for proteostasis maintenance. Matsuura-Suzuki E[#], Shimazu T^{#*}, Takahashi M, Kotoshiba K, Suzuki T, Kashiwagi K, Dohmae N, Ito T^{*}, Shinkai Y^{*}, Iwasaki S^{*}. *eLife* 2022 Jun 11:e72780.

翻訳後修飾の一種であるメチル化は、一般的にリジン残基およびアルギニン残基に起こるが、近年の研究から、ヒスチジン残基にも起きることが分かってきた。これまで、ヒスチジンメチル化修飾を受けるタンパク質は限定的であると考えられていたが、最近の網羅的研究では、これまで考えられていたよりも広範なタンパク質に起きていることが示されている。我々はヒトの培養細胞を用いてヒスチジンメチル化酵素METTL18の基質を探索し、リボソームタンパク質RPL3にヒスチジンメチル化が起きることを発見した。次に、細胞内の翻訳状態を網羅的に解析する手法であるリボソームプロファイリングと試験管内の翻訳反応系を用いた解析から、RPL3のヒスチジンメチル化は、リボソームが特定の amino acid codon を読み取る速さを調節していることを突き止めた。さらに、この制御が合成されるタンパク質を高品質に保つために必要であることを明らかにした。



RIKEN press release WEB page: https://www.riken.jp/press/2022/20220621_2/index.html

Future plan.

がん細胞や神経変性疾患では、翻訳の異常な活性化や不活性化が起きている。また、一部のがん細胞ではMETTL18の発現異常も報告されている。従って、本研究で得られた基礎的な知見を基に、がんや神経変性の発症機構の理解につなげていきたい。

(3) 研究室メンバー

(2022年度)

(主任研究員)

眞貝洋一

(専任研究員)

島津忠広

(前任研究員)

新海暁男

(研究員)

山田亜夕美、白井温子

(基礎科学特別研究員)

福田溪

(特別研究員)

清水泰希

(テクニカルスタッフ)

志村知古、西村佳也子

(国際プログラム・アソシエイト)

Fang Qi

(研修生)

渡邊優衣、五輪愛実

(アシスタント)

市橋美香

(4) 発表論文等

1. Potential role of KRAB-ZFP binding and transcriptional states on DNA methylation of retroelements in human male germ cells. Fukuda K*, Makino Y. Kaneko S. Shimura C. Okada Y. Ichiyangi K. Shinkai Y*. *eLife* 2022 Mar 11:e76822. doi: 10.7554/eLife.76822.
2. METTL18-mediated histidine methylation of RPL3 modulates translation elongation for proteostasis maintenance. Matsuura-Suzuki E#. Shimazu T#. Takahashi M. Kotoshiba K. Suzuki T. Kashiwagi K. Dohmae N. Ito T*. Shinkai Y*. Iwasaki S*. *eLife* 2022 Jun 11:e72780. doi: 10.7554/eLife.72780.
3. A novel and specific G9a inhibitor unveils BGLT3 lncRNA as a universal mediator of chemically induced fetal globin gene expression. Takase S. Hiroyama T. Shirai F. Maemoto Y. Nakata A. Arata M. Matsuoka S. Sonoda T. Niwa H. Sato S. Umehara T. Shirouzu M. Nishigaya Y. Sumiya T. Hashimoto N. Namie R. Usui M. Ohishi T. Ohba S. Kawada M. Hayashi Y. Harada H. Yamaguchi T. Shinkai Y. Nakamura Y. Yoshida M*. Ito A*. *Nat Commun.* 2023 Jan 14:23. doi: 10.1038/s41467-022-35404-0.

Supplementary



Laboratory Homepage

https://www.riken.jp/research/labs/chief/cell_mem/index.html

<http://shinkai.riken.jp/>