

眞貝細胞記憶研究室 (2023)

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) 2023年度成果と今後の研究計画

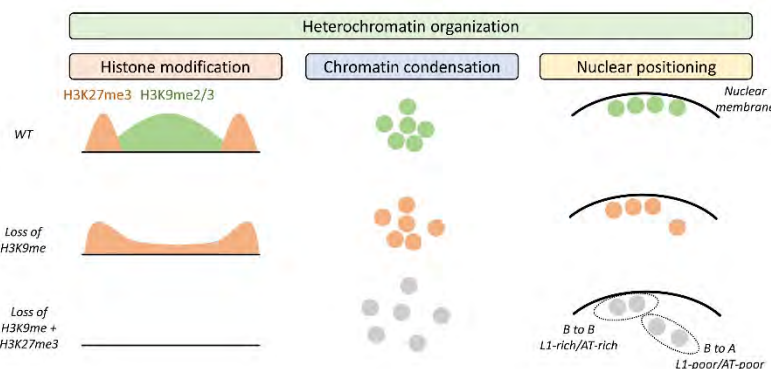
(A) ヘテロクロマチン3次元構造のエピジェネティック可塑性

Epigenetic plasticity safeguards heterochromatin configuration in mammals. Fukuda K*, Shimi T, Shimura C, Ono T, Suzuki T, Onoue K, Okayama S, Miura H, Hiratani I, Ikeda K, Okada Y, Dohmae N, Yonemura S, Inoue A, Kimura H, Shinkai Y*. *Nucleic Acids Res.* 2023 May 13: gkad387.

ヘテロクロマチンは、細胞種特異的な遺伝子発現とゲノムの安定性に重要な、真核生物の抑制的クロマチン構造である。哺乳類の核では、ヘテロクロマチンは転写活性のあるゲノム領域から分離し、大きく凝縮した不活性な核区画に存在している。しかし、ヘテロクロマチンの空間的な組織化の根底にあるメカニズムは、十分に理解されていない。ヒストンH3の9番目と27番目のリジンのトリメチル化 (H3K9me3およびH3K27me3) は、それぞれ構成的ヘテロクロマチンと条件的ヘテロクロマチンを規定する2つの主要なエピジェネティック修飾である。哺乳類には、少なくとも5つのH3K9メチルトランスフェラーゼ (SUV39H1、SUV39H2、SETDB1、G9a、GLP) と2つのH3K27メチルトランスフェラーゼ (EZH1とEZH2) が存在する。本研究では、5つのH3K9メチル化酵素の変異細胞とEZH1/2阻害剤DS3201を組み合わせて、ヘテロクロマチン組織化におけるH3K9とH3K27メチル化の役割の検討に取り組んだ。その結果、H3K9のメチル化が失われると、H3K9メチル化領域とは住め分けて存在している

H3K27me3がH3K9me3が標的としていた領域に再分布されること、H3K9とH3K27の両方のメチル化が失われると、ヘテロクロマチンの凝縮と空間的な構成が損なわれることがわかった。我々の解析結果は、H3K27me3経路が、哺乳類細胞におけるH3K9メチル化喪失後のヘテロクロマチン状態維持

にバックアップとして働くことを示した。また、H3K9とH3K27メチル化両方が喪失してもヘテロクロマチンドメインであるBコンパートメントはおおむね維持されていることから、ヘテロクロマチン維持におけるH3K9並びにH3K27メチル化以外の制御系 (必ずしもエピゲノム制御系とは限らず) の重要性が示唆された。



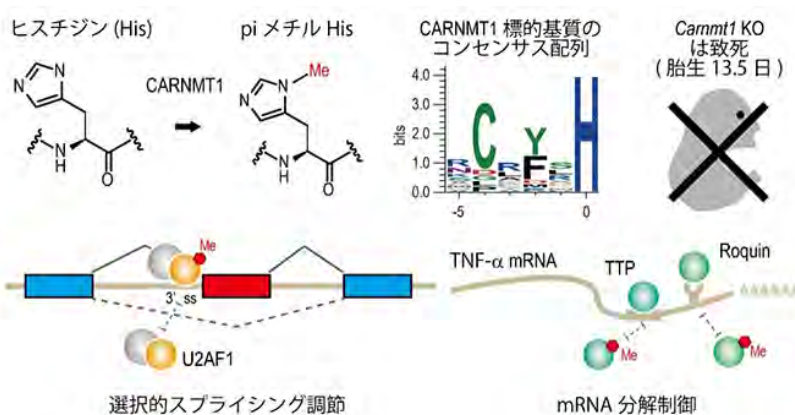
Future plan. H3K9メチル化やポリコム複合体2 (PRC2)が導入するH3K27me3以外の抑制性エピゲノムとしては、PRC1が触媒するH2AK119ユビキチン化、DNAメチル化、またエピゲノムではないがラミンなどの核膜構成タンパク質などが知られているので、それらがどれほどH3K9メチル化ドメインのヘテロクロマチン形成維持に寄与しているのか、検討してゆきたい。

(B)ヒスチジン残基のpiメチル化修飾によるRNA代謝調節

Histidine N1-position-specific methyltransferase CARNMT1 targets C3H Zinc finger proteins and modulates RNA metabolism. Shimazu T et al. *Genes Dev.* 2023 37:724-742.

タンパク質のヒスチジン (His) 残基のメチル化修飾には、イミダゾール環のN1の位置で起こる「piメチル化」と、N3の位置で起こる「tauメチル化」の二つがあるが、その詳細は今なお明らかになっていない。我々の研究チームは2021年、His残基をpiメチル化する酵素として初めてMETTL9を報告した。我々は、真核生物に共通した「第2のpiメチル化酵素」としてCARNMT1を同定した。Carnmt1遺伝子をノックアウトしたマウスは胎生期に死亡したことから、

この酵素がマウスの胚発生に不可欠であることが示された。さらに、CARNMT1はRNA結合タンパク質に見られるC3H型ジンクフィンガーモチーフのHisをpiメチル化すること、このpiメチル化修飾はRNA結合タンパク質のRNA結合能を変化させ、mRNAの選択的スプライシングやmRNA分解に関わることが明らかになった。このようなRNA代謝調節は、哺乳類の胚発生に必須な仕組みの一つである可能性が



ある。

RIKEN press release WEB page: https://www.riken.jp/press/2023/20230829_2/index.html

Future plan.

RNA結合タンパク質のHisの翻訳後修飾がどのようなメカニズムでマウスの胎児期に決定的に重要であるのか、あるいは成体においてHisのpiメチル化がどういった生理機能を果たしているのかを明らかにすることで、哺乳類の胚発生の仕組みやその破綻による疾患の理解につなげたい。

(3) 研究室メンバー

(2023年度)

(主任研究員)

眞貝洋一

(専任研究員)

島津忠広

(先任研究員)

新海暁男

(研究員)

山田亜夕美、白井温子

(特別研究員)

川瀬雅貴

(テクニカルスタッフ)

志村知古、西村佳也子、片岡彩音

(研修生)

五輪愛実、岩谷優音

(アシスタント)

市橋美香

(人材派遣)

原佳枝

(4) 発表論文等

1. Epigenetic plasticity safeguards heterochromatin configuration in mammals. Fukuda K*. Shimi T. Shimura C. Ono T. Suzuki T. Onoue K. Okayama S. Miura H. Hiratani I. Ikeda K. Okada Y. Dohmae N. Yonemura S. Inoue A. Kimura H. Shinkai Y*. *Nucleic Acids Res.* 2023 May 13:gkad387. doi: 10.1093/nar/gkad387.
2. Histidine N1-position-specific methyltransferase CARNMT1 targets C3H Zinc finger proteins and modulates RNA metabolism. Shimazu T[#]. Yoshimoto R[#]. Kotoshiba K. Suzuki T. Matoba S. Hirose M. Akakabe M. Sohtome Y. Sodeoka M. Ogura A. Dohmae N. Shinkai Y*. *Genes Dev.* 2023 Aug 1;37(15-16):724-742. doi: 10.1101/gad.350755.123. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37612136
3. The fluid factor OVGP1 provides a significant oviductal microenvironment for the reproductive process in the golden hamster. Yamatoya K, Kurosawa M, Hirose M, Miura Y, Taka H, Nakano T, Hasegawa A, Kagami K, Yoshitake H, Goto K, Ueno T, Fujiwara H, Shinkai Y, Kan FWK, Ogura A, Araki Y*. *Biol Reprod.* 2023 Nov 23:ioad159. doi: 10.1093/biolre/ioad159. Online ahead of print. PMID: 37995271

Supplementary



Laboratory Homepage

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

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