

眞貝細胞記憶研究室

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) 2019年度成果と今後の研究計画(中長期計画2025年度まで)

G9a-dependent histone methylation can be induced in G1 phase of cell cycle. Fukuda M. Sakaue-Sawano A. Shimura C. Tachibana M. Miyawaki A. Shinkai Y*. *Sci Rep.* 9:956. (2019)

CBSの宮脇 敦史研究室との共同研究により、リジンメチル化酵素G9aは細胞周期G1においてもヒストンH3の9番目のリジン(H3K9)をメチル化できることを明らかにしました。細胞周期特異的にたんぱく質分解を受けるデグロンをG9aに融合させることで、G9aをG1期あるいはG1後期—M期でのみ発現させる細胞を樹立して、その細胞内でのH3K9のジメチル化(H3K9me2)状態を解析したところ、どちらの細胞に於いてもH3K9me2が維持されていることが分かりました。この結果より、成体の終末分化を迎え分裂しない細胞に於いても、G9aを介したH3K9me2を誘導できること、エピゲノムを任意に改変できることが示唆されました(1)。

ATF7IP regulates SETDB1 nuclear localization and increases its ubiquitination. Tsusaka T. Shimura C. Shinkai Y*. *EMBO Rep.* 20:e48297. (2019)

H3K9メチル化酵素SETDB1は内在性レトロウイルス(ERV)の発現を抑制することで、ゲノムの安定性に貢献している。ATF7IPはSETDB1と複合体を形成し、SETDB1によるERVの転写抑制に寄与する。その役割に関しては、諸説があり、未だに正しい機能が明らかになっていなかった。そこで我々は、ATF7IPを欠失させた細胞を樹立し、その機能の実体に迫った。ATF7IPを欠失させた細胞を解析した結果、SETDB1は細胞質に局在してしまうことが分かった。さらに、細胞質局在しているSETDB1と比べて核局在しているSETDB1は、ヒストンメチル化の酵素活性に重要なリジンのユビキチン化が亢進していることを見出した。以上の結果より、ATF7IPはSETDB1と会合し、SETDB1の核局在を保証し、さらに核にとどめることでメチル化酵素活性を正に制御していることを明らかにした(図1)(4)。

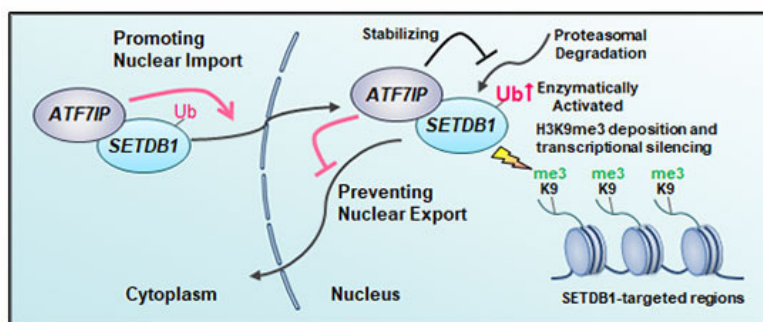


図1 ATF7IPによるSETDB1の機能制御機構

今後の研究計画: 当研究室では、1) リジンメチル化生物学の新たな展開、2) ヒストンリジン

ンメチル化による遺伝子発現抑制機構の解明、3) エピゲノム制御による生命機能の理解と介入、の3つ課題を掲げて研究を進めている。何れの課題においても、現中長期計画期間中に当初の目標を達成したい。

(3) 研究室メンバー

(2019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

(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)

事柴芳、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)

藤本聖章、宮野可菜

(アシスタント)

市橋美香

(4) 発表論文等

1. G9a-dependent histone methylation can be induced in G1 phase of cell cycle. Fukuda M. Sakaue-Sawano A. Shimura C. Tachibana M. Miyawaki A. Shinkai Y*. *Sci Rep.* 9:956. (2019).
2. Histone H3K9 Methyltransferase G9a in Oocytes Is Essential for Preimplantation Development but Dispensable for CG Methylation Protection. Yeung WKA, Brind'Amour J, Hatano Y, Yamagata K, Feil R, Matthew C. Lorincz MC, Tachibana M, Shinkai Y, Sasaki H*. *Cell Rep.* 27:282-293. (2019).
3. Histone H1 quantity determines the efficiency of chromatin condensation in both apoptotic and live cells. Kijima M. Yamagishi H. Hara Y. Kasai M. Takami Y. Takemura H. Miyanari Y. Shinkai Y. Mizuta R*. *Biochem Biophys Res Commun.* 512:202-207. (2019).
4. ATF7IP regulates SETDB1 nuclear localization and increases its ubiquitination. Tsusaka T. Shimura C. Shinkai Y*. *EMBO Rep.* 20:e48297. (2019).

Supplementary



Laboratory Homepage

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

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