

ヒストン修飾制御活性を有する天然化合物の作用機序解明

研究代表者 新井 大祐
(理工学研究所 次席研究員 (研究院講師))

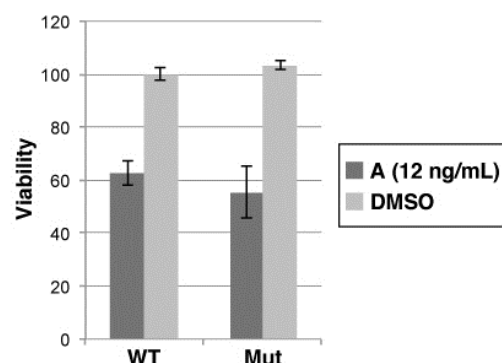
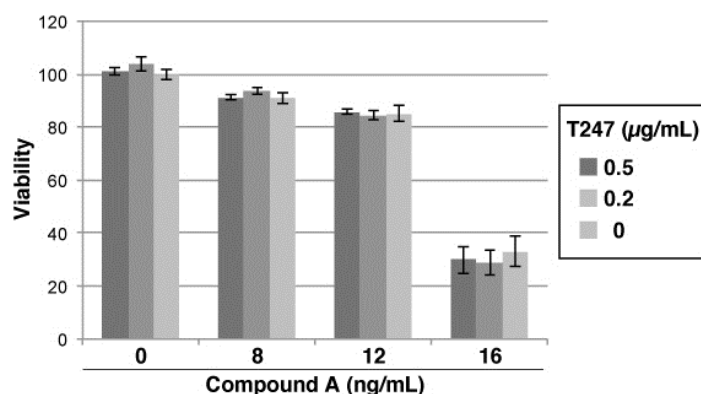
1. 研究課題

ヒストン修飾はゲノムのエピジェネティック制御における最も重要な機構の一つである。我々が独自に見出した、ヒストン修飾をコントロールする海洋天然化合物 A について、その作用機序を解明し、創薬などへの応用の可能性を探る。また、新たに見出された海洋天然化合物 B についても、ヒストン修飾への影響を解析する。

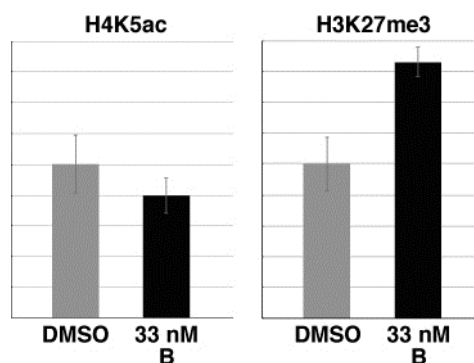
2. 主な研究成果

化合物 A は強力な細胞毒性物質であり、類縁体についての先行研究から、ミトコンドリアの形態制御に関わるタンパク質 X が標的分子として予想されている。昨年までに、化合物 A が処理開始 2 時間という非常に早い段階で H4K5 や H3K27 のアセチル化を減少させ、その後他の修飾を変化させていくことを見出した。また、処理開始 2 時間の時点でミトコンドリアの断片化が起こっていることも判明した。

H4K5 アセチル化の減少が細胞毒性に関与している可能性を考え、HeLa 細胞に対し化合物 A と同時に H4K5 脱アセチル化酵素 (HDAC3) 阻害剤 T247 を添加することで化合物 A によるアセチル化の減少を抑え、細胞毒性への影響を調べた。しかし予想に反し、T247 は化合物 A の細胞毒性に影響を及ぼさなかった。また、タンパク質 X の下流で機能するタンパク質 Y について、野生型ならびに X の作用を受けない変異型を HeLa 細胞に強制発現させたが、化合物 A の細胞毒性ならびに H4K5 アセチル化への作用に変化は認められなかった。以上より、化合物 A について当初の予想と異なる作用機序の存在が窺われた。そこで、共同研究により新たな標的分子を探索したところ、X とは異なる標的候補分子が浮上した。



所属研究室で実施されたヒストン修飾制御物質の探索研究により活性化化合物 **B** が新たに見出された。**B** も既知の細胞毒性物質であるが、化合物 **A** とは構造が全く異なる。**B** について複数のヒストン修飾に対する作用を比較したところ、低濃度では **H4K5** アセチル化など他の修飾よりも **H3K27** トリメチル化を優先的に亢進させるという、**A** とは異なる特異的活性を示した。



3. 共同研究者

中尾 洋一（先進理工学部・化学・生命化学科・教授）

4. 研究業績

4.1 学術論文

Arai D, Kataoka R, Otsuka S, Kawamura M, Maruki-Uchida H, Sai M, Ito T, Nakao Y. Piceatannol is superior to resveratrol in promoting neural stem cell differentiation into astrocytes. *Food Funct.*, 7, 4432-4441, 2016.

Hirosawa M, Hayakawa K, Yoneda C, Arai D, Shiota H, Suzuki T, Tanaka S, Dohmae N, Shiota K. Novel O-GlcNAcylation on Ser(40) of canonical H2A isoforms specific to viviparity. *Sci. Rep.*, 6, 31785, 2016.

Iwata T, Otsuka S, Tsubokura K, Kurbangalieva A, Arai D, Fukase K, Nakao Y, Tanaka K. One-pot evolution of ageladine A through a bio-inspired cascade towards selective modulators of neuronal differentiation. *Chem. Eur. J.*, 22, 14707-14716, 2016.

4.2 総説・著書

4.3 招待講演

4.4 受賞・表彰

4.5 学会および社会的活動

「ピセアタンノールは神経幹細胞からアストロサイトへの分化を促進する」第十回 日本ポリフェノール学会学術集会、2016年8月、東京

「ピセアタンノールは神経幹細胞からアストロサイトへの分化を促進する」日本農芸化学会

2017 年度大会、2017 年 3 月、京都

5. 研究活動の課題と展望

当初の予想と異なり、化合物 A のヒストン修飾への作用は既知の経路に依存しないことが示唆された。しかし、化合物 A の新たな標的候補タンパク質が見出されたので、これを手掛かりにエピジェネティクスへの作用機序を明らかにしていく。また、化合物 B についてもメカニズムを探り、A と比較していくことで、海洋天然化合物によるヒストン修飾調節の知見を広げていきたいと考えている。