

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 理工研が募集する次席研究員 (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。

2. 主な研究成果

ヒストン修飾は標的となるアミノ酸残基ならびに修飾の種類の組み合わせが多岐にわたり、かつそれぞれが異なる機能を担っているとされる。個々のヒストン修飾を特異的に認識できるモノクローナル抗体を用い、計 20 種類のヒストン修飾について、化合物 A の影響を評価した (Fig.1)。化合物 A で 16 時間処理した HeLa 細胞において、いくつかのリシン残基におけるアセチル化の減少、ならびにその他多くの残基のアセチル化、メチル化の亢進が認められ、化合物 A の広範な作用が明らかとなった。さらにタイムコース解析を行った結果、処理開始 2 時間という非常に早い段階で H3K27 や H4K5 のアセチル化が減少し始め、4 時間で H3K9 や H3K27 のトリメチル化が亢進、さらに遅れて H3K9 ジメチル化や H4K16 アセチル化が亢進した (Fig.2)。すなわち、化合物 A は複数のヒストン修飾を段階的に変化させることが判明した。

Histone modifications		
Methylation		
H3	H3	H4
H3K4me1	H3K27me1	H4K20me1
H3K4me2	H3K27me3	H4K20me2
H3K4me3	H3K36me2	H4K20me3
H3K9me2	H3K36me3	
H3K9me3		
Acetylation		
H3	H4	H4
H3K9ac	H4K5ac	H4K16ac
H3K18ac	H4K8ac	H4K20ac
H3K27ac	H4K12ac	

Fig.1 本研究で解析したヒストン修飾

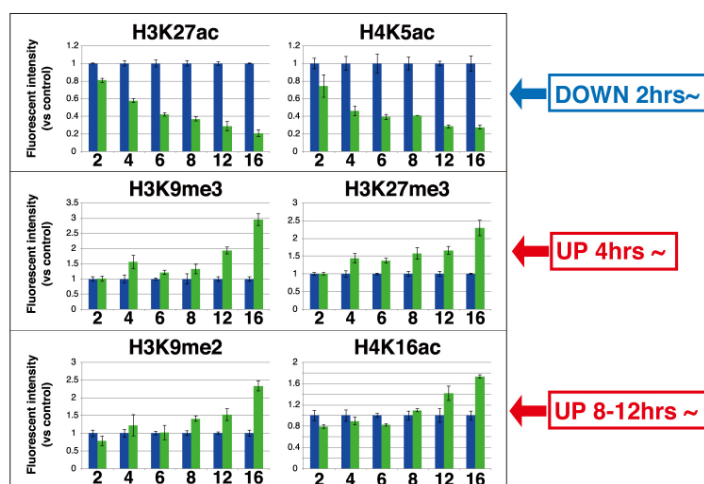


Fig.2 化合物 A によるヒストン修飾変化のタイムコース

化合物 A について、ミトコンドリアを断片化することでアポトーシスを誘導するという作用機序が提唱されている。そこでミトコンドリアを MitoTracker により可視化し、化合物 A 処理細胞における断片化のタイミングを調べたところ、アセチル化の減少が始まる処理開始 2

時間の時点でミトコンドリアも断片化することがわかり、二つのイベントの関連性が示唆された (Fig.3)。

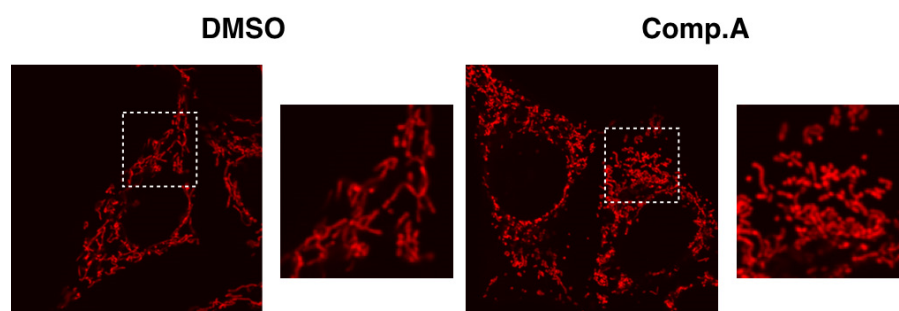


Fig.3 化合物 A 処理 2 時間におけるミトコンドリアの形態

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

Daisuke Arai, Koji Hayakawa, Jun Ohgane, Mitsuko Hirosawa, Yoichi Nakao, Satoshi Tanaka, Kunio Shiota, An epigenetic regulatory element of the Nodal gene in the mouse and human genomes, *Mech. Dev.*, **136**, 143-154 (2015).

4.2 総説・著書

4.3 招待講演

"Marine natural products that control a specific set of histone modifications", The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, December 2015.

4.4 受賞・表彰

4.5 学会および社会的活動

"Marine natural products that control a specific set of histone modifications", 第 40 回内藤コンファレンス、札幌、2015.

5. 研究活動の課題と展望

スクリーニングより得た小分子天然化合物 A を手がかりとして、ミトコンドリアとエピジェネティクスの興味深い関係を見出すことができた。今後は特に両者の因果関係に着目することで、化合物 A の生理活性や作用機序を明らかにしていく。