

## 第106回 病態生化学セミナー

日時：平成29年2月9日（木曜日）午後6時00分～

場所：医学部 基礎研究棟6階 セミナー室

演題：ヘテロクロマチンの構造と機能の理解

Elucidation of Structure & Function of Heterochromatin

演者：小布施 力史 先生

北海道大学 大学院先端生命科学研究院 分子細胞生物学 教授

ヘテロクロマチンは細胞周期をとおして凝縮したクロマチン構造であり、転写の不活性化に関与していると考えられている。その主要な構成因子である HP1 はヒストン H3 のメチル化された 9 番目のリジン(H3K9me)を認識し、様々なタンパク質との結合を介して多様なクロマチン機能に関与している。

われわれは、ヘテロクロマチンの成り立ちと機能を分子レベルで理解するために、ヒト HP1 結合タンパク質を網羅的に探索し、82 種類を同定した<sup>1)</sup>。これら HP1 結合タンパク質の解析をとおして、例えば、染色体分配に必須なキネトコア複合体の配向の仕組み<sup>2) 3)</sup>、M 期進行に必須な Aurora B リン酸化酵素の局在と活性を制御する仕組み<sup>1)</sup>、DNA 損傷修復を相同組換えか末端結合で行うかを選択する仕組みなど、HP1 が様々なクロマチン機能複合体の局在や機能に寄与していることが分かってきた。また、HP1 結合因子が関与する不活性 X 染色体の凝縮したヘテロクロマチン形成メカニズム<sup>4)</sup>を明らかにし、ヒストンマークや非コード RNA など所謂エピゲノムマークが如何にクロマチン高次構造に変換されるか、その構築原理のひとつを示すことができた。さらに、HP1 には多様なヒストン修飾酵素が相互作用しており、このネットワークが発生や分化に伴うエピゲノムマークやクロマチン高次構造の維持や転換に寄与していると考えられる。

本セミナーでは、ヘテロクロマチンの成り立ちと機能を理解するためにわれわれが行っている、HP1 とその結合タンパク質の系統的なプロテミクス解析とゲノミクス解析を交えたアプローチについて紹介させていただくとともに、今後の展望について議論させていただければと思う。

【小布施力史】

- 1) Nozawa R.S., Nagao K., Masuda H.T., Iwasaki O., Hirota T., Nozaki N., Kimura H., Obuse C. (2010) Human POGZ modulates dissociation of HP1alpha from mitotic chromosome arms through Aurora B activation. *Nature Cell Biol.*, **12**, 719-727.
- 2) Obuse, C., Iwasaki, O., Kiyomitsu, T., Goshima, G., Toyoda, Y. and Yanagida, M. (2004) A conserved Mis12 centromere complex is linked to heterochromatic HP1 and outer kinetochore protein Zwint-1. *Nature Cell Biol.*, **6**, 1135-1141.
- 3) Kiyomitsu T., Iwasaki O., Obuse C., Yanagida M.(2010) Inner centromere formation requires hMis14, a trident kinetochore protein that specifically recruits HP1 to human chromosomes. *J. Cell. Biol.*, **188**, 791-807.
- 4) Nozawa R.S., Nagao K., Igami K.T., Shibata S., Shirai N., Nozaki N., Sado T., Kimura H., Obuse C. (2013) Human inactive X chromosome is compacted through a polycomb-independent SMCHD1-HBIX1 pathway. *Nature Struct. Mol. Biol.*, **20**, 566-573.

連絡先：

浦野 健

島根大学 医学部 病態生化学

TEL 0853-20-2126

E-mail turano@med.shimane-u.ac.jp

博士課程選択必修科目: 基礎医科学(D3)、

博士課程選択科目: 細胞生物学I(D6)、老化II(D20)、発生生物学I(D15)、発癌I(D22)、腫瘍生物学I(D24)、II(D25)、III(D26)、臨床腫瘍学I(D28)、II(D29)、III(D30)、IV(D31)、V(D32)、VI(D33)、地域がん治療学(D37-1)、口腔腫瘍学(D37-2)、薬物動態学I(D70)、腫瘍免疫学I(D79)、理工医学のための生物材料学(D103)

医科学専攻(修士課程)選択科目:

腫瘍の発生・増殖とその制御(M23)、理工医学のための生物材料学の基礎(M34)を履修している学生は、できる限りこのセミナーに出席してください。