

眞貝細胞記憶研究室 (2024)

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

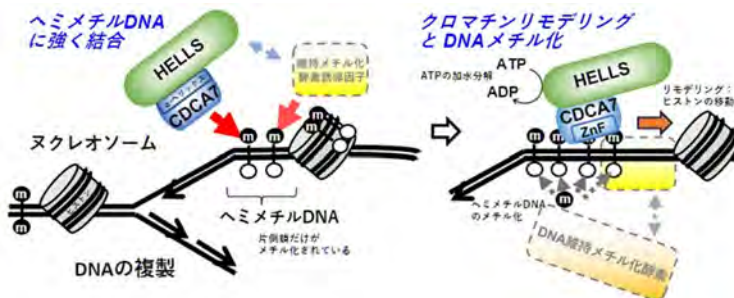
当研究室は、エピジェネティクス制御の観点から生命現象を理解することを目標に研究を行っています。ヒストンの翻訳後修飾、特にヒストンリジン残基のメチル化制御は遺伝子の発現だけでなくDNAの修復さらにはクロマチンの構造や安定性にも重要な役割を持っています。この分子基盤を明らかにすることから、モデル動物を用いて生体内の様々な生命機能における役割を明らかにし、エピジェネティクス制御不全の視点から健康・疾患を理解しようとしています。また、エピジェネティクス制御機構をコントロールする新たな手法の開発にも取り組んでいます。

(2) 2024年度成果と今後の研究計画

(A) クロマチンリモデリング因子HELLS-CDCA7によるDNAメチル化制御機構

The C-terminal 4CXXC-type zinc finger domain of CDCA7 recognizes hemimethylated DNA and modulates activities of chromatin remodeling enzyme HELLS. Akeo Shinkai*, Hideharu Hashimoto, Chikako Shimura, Hiroaki Fujimoto, Kei Fukuda, Naoki Horikoshi, Masaki Okano, Hitoshi Niwa, Erik W. Debler, Hitoshi Kurumizaka, Yoichi Shinkai* (*責任著者) *Nucleic Acids Research* (2024) 52:10194-10219

高等真核生物においてDNAメチル化は遺伝子の発現制御などの生命現象に関係しています。また、がんや免疫疾患においてはDNAメチル化の異常が認められる場合があります。従って、DNAメチル化やその制御機構を明らかにすることは、それらの生命現象や疾患の理解につながると考えられます。高等真核生物におけるDNAメチル化は、DNAメチル化酵素がシトシン-グアニンジヌクレオチド (CG) のシトシン塩基にメチル基を導入することです。それには、両側鎖がメチル化されていないDNAがメチル化される「新規メチル化」、および、両側鎖がメチル化されているDNAが複製される際にできるメチル化されていない片側 (新生) 鎖がメチル化される「維持メチル化」があります。真核生物の染色体はヒストンにDNAが巻き付いているヌクレオソームが連なったクロマチン構造を形成しています。クロマチンリモデリング因子はATPの加水分解を行いながらヒストンの移動や交換を行います。その因子の一つであるHELLSはCDCA7に結合して活性化されます。一方、ICF症候群と呼ばれる免疫疾患ではDNAの低メチル化が起こり、その原因遺伝子にHELLSとCDCA7が含まれることなどから、HELLS-CDCA7はDNAメチル化の制御をつかさどっていると考えられてきましたが、その分子機構は不明でした。CDCA7の中央部には α -ヘリックス構造を形成していると予測される領域があり、C末端側にはジンクフィンガードメイン (ZnF) と呼ばれる領域があります。ICF症候群の一部の患者にはそのZnF内に変異が見つかっています。我々は、CDCA7の中央部領域がHELLSの結合と活性化に重要であること、CDCA7のN末端領域がHELLSの活性を負に調節していることを明らかにしました。さらに、HELLS-CDCA7は、CDCA7のC末端ZnFによる、片側鎖だけがメチル化されたDNA (ヘミメチルDNA) の認識を介して、DNA複製の際に形成されるヘミメチルDNAに集積することを明らかにしました。これらのことから、CDCA7によってヘミメチルDNAに誘導されたクロマチンリ



(3) 研究室メンバー

(2024年度)

(主任研究員)

眞貝洋一

(専任研究員)

島津忠広、小瀬真吾

(上級研究員)

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. The C-terminal 4CXXC-type zinc finger domain of CDCA7 recognizes hemimethylated DNA and modulates activities of chromatin remodeling enzyme HELLS. Shinkai A*, Hashimoto H, Shimura C, Fujimoto H, Fukuda K, Horikoshi N, Okano M, Niwa H, Debler EW, Kurumizaka H, Shinkai Y*. *Nucleic Acids Res.* 2024 Sep 23;52(17):10194-10219. doi: 10.1093/nar/gkae677. PMID: 39142653
2. Comprehensive EHMT1 variants analysis broadens genotype-phenotype associations and molecular mechanisms in Kleefstra syndrome. Rots D#, Bouman A#, Yamada A#, ... Shinkai Y*, Kleefstra T*. *Am J Hum Genet.* 2024 Aug 8;111(8):1605-1625. doi: 10.1016/j.ajhg.2024.06.008. Epub 2024 Jul 15. PMID: 39013458
3. Cell-type specific, inducible and acute degradation of targeted protein in mice by two degron systems. Yamashita M, Ogawa C, Zhang B, Kobayashi T, Nomura A, Barker C, Zou C, Yamanaka S, Hayashi KI, Shinkai Y, Moro K, Fargarasan S, Imami K, Seita J, Shirai F, Sawasaki T, Kanemaki MT, Taniuchi I*. *Nat Commun.* 2024 Nov 29;15(1):10129. doi: 10.1038/s41467-024-54308-9. PMID: 39613744

Supplementary



Laboratory Homepage

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

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