

林 剛介

名古屋大学大学院工学研究科
准教授

有機化学を基盤としたエピゲノム修飾ヌクレオソーム再構成技術の確立

§ 1. 研究成果の概要

動物や植物などの真核生物の遺伝子は、ヌクレオソームと呼ばれる DNA と 4 種類のヒストンタンパク質の複合体を基本単位として構成されている。DNA やヒストンタンパク質には、エピゲノム修飾と呼ばれる化学修飾 (DNA メチル化やヒストンの翻訳後修飾など) が施されることでヌクレオソームの状態が変化し、複製や転写など細胞活動にとって必要不可欠なプロセスが制御されていると考えられている。しかし、ヒストンの翻訳後修飾の種類やパターンは多種多様で未だに生物学的意義が未解明な修飾が多く存在している。そこで我々の研究グループでは、有機化学の手法でタンパク質を作製する「タンパク質化学合成法」を用いて翻訳後修飾が部位特異的に導入されたヒストンタンパク質を作製し、その機能を解析する研究を行っている。

2019 年度は、タンパク質化学合成の新技术の開発とそれを用いたヒストンタンパク質の合成に取り組んだ。タンパク質化学合成では、ペプチド断片を化学反応によって順次連結させることによって全長タンパク質を作製するが、ペプチド連結反応にはチオエステルと呼ばれる構造が重要になる。今回我々は、下図に示す環状イミド構造を有する高活性なチオエステル前駆体の開発を行い、これを用いてヒストン H3K56Ac の合成を達成した。今後、この新規チオエステル前駆体合成技術を用いて、修飾ヒストンタンパク質の合成を行い、翻訳後修飾の機能解析を推進したいと考えている。

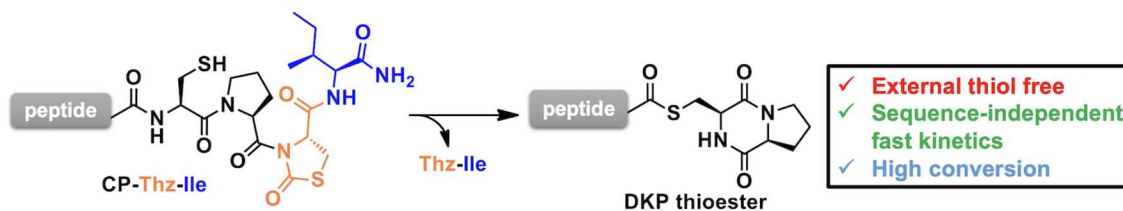


図 今回開発した環状イミド構造を有するチオエステル前駆体 CP-Thz-Ile