

ゲノムスケールの DNA 設計・合成による細胞制御技術の創出
2019 年度採択研究者

2021 年度 年次報告書

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

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。ヒストンタンパク質には、様々な化学修飾(翻訳後修飾)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する。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ことを目的として研究を行ってきた。2021 年度は、タンパク質化学合成を効率化する新技術の開発とそれを用いた翻訳後修飾ヒストンの化学合成を主に行った。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、標的タンパク質の分子量が多くなると、連結すべきペプチド断片の数が増え、合成効率が指数関数的に落ちてしまう、という問題がある。今回我々は、ホルムアルデヒド補足剤とチアゾリジン基を組み合わせた新たな効率的ワンポットペプチド連結技術(連結反応後に精製過程を経ずに次の連結反応を可能とする技術)の開発を行った。最終的には、この技術を用いてユビキチン化されたヒストン H2A.Z の完全化学合成を達成した。また、領域内共同研究の一環として、トリメチル化されたリシン残基を持つシロイヌナズナ由来のヒストン H3K4me3 の半合成を新規チオエステルを用いて達成した。