

2024年7月11日

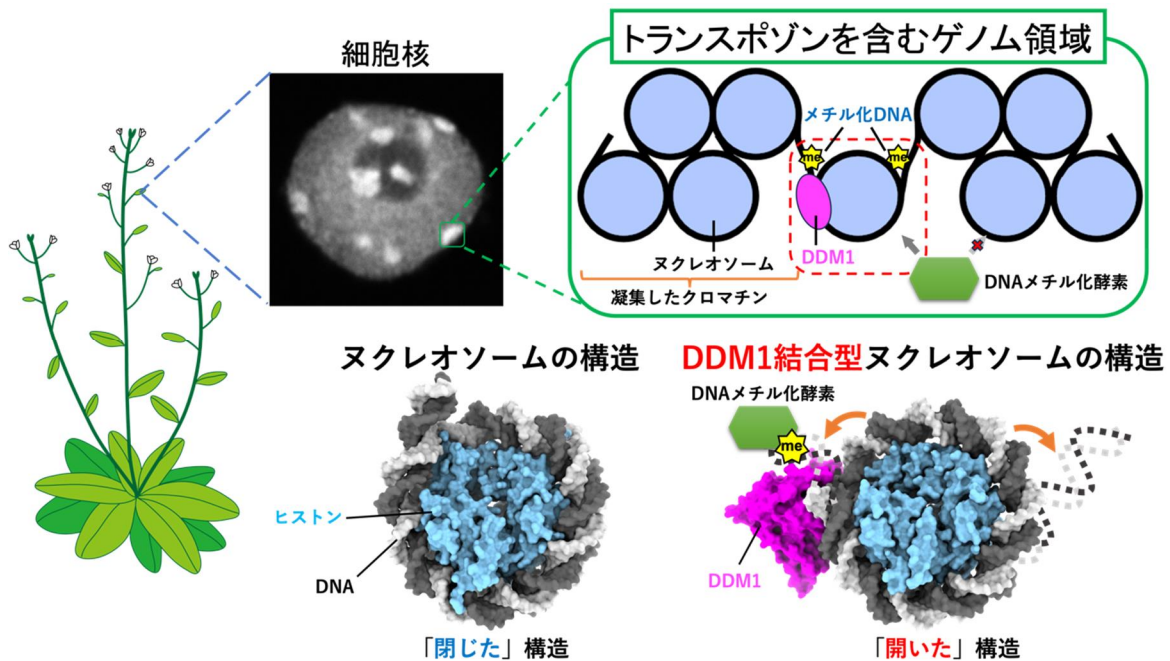
東京大学

科学技術振興機構(JST)

トランスポゾン抑制因子 DDM1 が ヌクレオソームを「ほどいて開く」基盤構造を解明 ——トランスポゾン発現抑制に必要なエピゲノム維持機構が明らかに——

発表のポイント

- ◆ 遺伝子機能を攪乱するトランスポゾンの抑制に関わるタンパク質 DDM1 とヌクレオソーム複合体構造のクライオ電子顕微鏡解析に成功しました。
- ◆ DDM1 がヌクレオソームの「閉じた」構造を“ほどいて開く”様子を明らかにしました。
- ◆ 本研究成果は、DDM1 によるトランスポゾン上の抑制型エピゲノム修飾維持機構の理解を深めるだけでなく、ヒト由来の相同遺伝子の機能不全を原因とする潜性(劣性)遺伝病発症のメカニズムの解明に貢献することも期待されます。



DDM1 がヌクレオソームの構造を変換している立体構造を解明

概要

東京大学大学院理学系研究科の越阪部晃永 特任助教、角谷徹仁 教授、同大学定量生命科学研究所の滝沢由政 准教授、胡桃坂仁志 教授らによる研究グループは、トランスポゾン(注1)発現を抑制する、メチル化(注2)DNAなどのエピゲノム(注3)の維持に必要なタンパク質 DDM1 (Decreased in DNA Methylation 1:注4)がヌクレオソーム(注5)の構造を変換する新規のメカニズムを明らかにしました。

発表内容

<研究の背景>

動植物の遺伝情報であるゲノム DNA には多くの反復配列が含まれており、その中にはトランスポゾンと呼ばれる可動性遺伝因子が存在します。このトランスポゾンの発現はゲノム進化の原動力となる一方で、隣接する遺伝子の機能を攪乱するリスクも同時にはらんでいます。そのため、生物は、DNA やクロマチン構成因子ヒストンのメチル化、およびヒストンの亜種（注 6）などを含む凝集したクロマチン構造（注 7）を形成し、トランスポゾンの発現を抑制しています。一方で、クロマチンの基本単位であるヌクレオソームに巻き付いた DNA は、DNA メチル化を触媒する酵素の活性に阻害的であることが報告されています。

変異原処理したモデル植物シロイヌナズナ（注 8）を用いたスクリーニングにより、DNA のメチル化維持に必須な因子として DDM1 が角谷徹仁教授を含む研究グループによって 30 年近く前に同定されました。DDM1 の機能を失うことによって、トランスポゾン上のメチル化 DNA が失われるだけでなく、大量のトランスポゾンの発現と遺伝子機能の攪乱が観察されていますが、DDM1 がどのようにして凝集したクロマチン構造中で機能するかは、長年の謎とされていました。

<研究内容>

研究グループは、トランスポゾンに蓄積するヒストン亜種の 1 つである H2A.W を含むヌクレオソームを試験管内で再構成し、クライオ電子顕微鏡（注 9）によってその立体構造を決定することに成功しました。その結果、H2A.W に存在する特有の領域が、ヌクレオソーム間を繋ぐリンカー DNA と相互作用して、DNA 末端領域を強固にヌクレオソームに巻き込み「閉じた」構造を形成していました。さらに、DDM1 との複合体の立体構造もクライオ電子顕微鏡によって決定した結果、H2A.W とリンカー DNA との相互作用が解消され、ヌクレオソームがほどけて「開いた」構造を形成していたことが今回明らかになりました。

次に、質量分析によって DDM1 とヒストンタンパク質との相互作用を網羅的に解析しました。その結果、H2A.W に特有の領域の結合相手がリンカー DNA から DDM1 に変化することで「閉じた」ヌクレオソーム構造がほどけて、ヌクレオソームの DNA 末端領域がフレキシブルになった「開いた」構造に変換されることが示唆されました（図 1）。

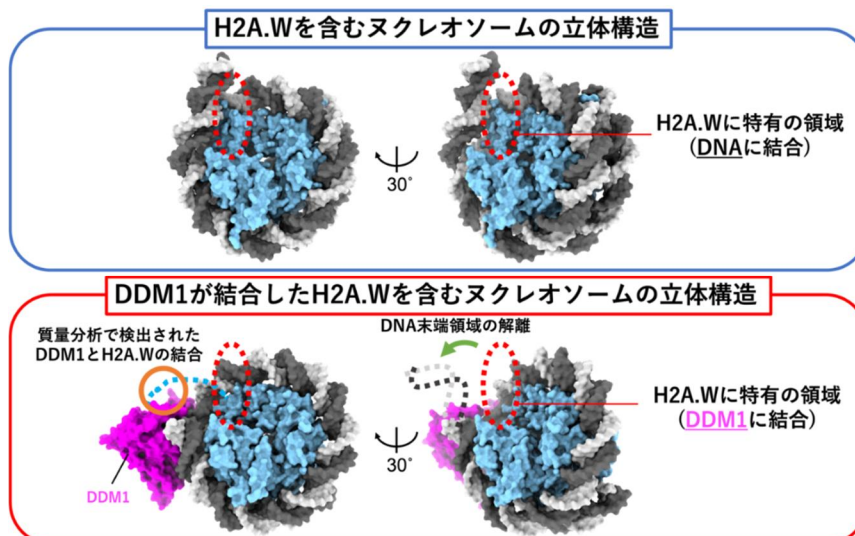


図 1：クライオ電子顕微鏡解析および質量分析から明らかになった、DDM1 によるヌクレオソーム構造変換機構

本研究で明らかになった DDM1 の「ヌクレオソームをほどく」活性は、トランスポゾンを含む DNA のメチル化を触媒する酵素が凝集したクロマチン構造にアクセスするために重要な役割を担っていると考えられます。本研究で解析対象となった DDM1 のヒト相同遺伝子として、Helicase, lymphoid specific (HELLS) が存在します。興味深いことに、HELLS も植物由来 DDM1 と同様に特定のヒストン亜種を標的に機能していることが報告されており、本研究で見出した新規機構は動植物に共通していることが予想されます。特に、HELLS の機能不全が潜性 (劣性) 遺伝病発症患者で確認されていることから、本研究成果はそのメカニズムの解明にも貢献することが期待されます。

発表者・研究者等情報

東京大学

大学院理学系研究科 生物科学専攻

越阪部 晃永 特任助教

研究当時：JST さきがけ専任研究員

角谷 徹仁 教授

定量生命科学研究所 先端定量生命科学研究部門 クロマチン構造機能研究分野

滝沢 由政 准教授

胡桃坂 仁志 教授

論文情報

雑誌名：Nature Communications

題名：Molecular and structural basis of the chromatin remodeling activity by *Arabidopsis* DDM1

著者名：Akihisa Osakabe (越阪部晃永)*、Yoshimasa Takizawa (滝沢由政)、Naoki Horikoshi (堀越直樹)、Suguru Hatazawa (畠澤卓)、Lumi Negishi (根岸瑠美)、Shoko Sato (佐藤祥子)、Frédéric Berger (フレデリック・ベルジェ)、Tetsuji Kakutani (角谷徹仁)*、and Hitoshi Kurumizaka (胡桃坂仁志)*
(* 責任著者)

DOI：10.1038/s41467-024-49465-w

URL：<https://www.nature.com/articles/s41467-024-49465-w>

研究助成

本研究は、科研費 (課題番号：JP21K20628、JP22H05172、JP22H05178、JP22K06098、JP23H05475、JP21H04977、JP23H00365)、日本医療研究開発機構 (AMED) 生命科学・創薬研究支援基盤事業 (BINDS) (課題番号：JP23ama121009)、The Human Frontier Science Program (HFSP) (課題番号：RGP0025/2021)、科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 さきがけ (課題番号：JPMJPR20K3)、戦略的創造研究推進事業 ERATO (課題番号：JPMJER1901) の支援により実施されました。

用語解説

(注1) トランスポゾン

自身の配列をコピー&ペーストもしくはカット&ペーストして、ゲノム中で移動することのできる DNA 配列のことを指します。バーバラ・マクリントックがトウモロコシを用いた実験によっ

てトランスポゾンを発見し、その功績により 1983 年にノーベル生理学・医学賞を受賞しました。

(注 2) メチル化

メチル基が DNA、もしくはリジンやアルギニン残基に付加される化学修飾のことを指します。

(注 3) エピゲノム

DNA の塩基配列を変えずに遺伝子の発現を調節する、DNA やヒストンの化学修飾を指します。

(注 4) DDM1 (Decreased in DNA Methylation 1)

シロイヌナズナで同定された変異体に由来し、クロマチン構造の変換に関与する SWI2/SNF2 ファミリーに属するタンパク質をコードします。この変異体では、大量のトランスポゾンの活性化とそれにとまなう発生異常が観察されます。

(注 5) ヌクレオソーム

4 種類のヒストン (H2A、H2B、H3、H4) がそれぞれ 2 分子ずつから形成されるヒストン 8 量体におよそ 150 塩基対の DNA が巻き付いた円盤状の構造体です。生体内では、このヌクレオソームが数珠状に連なってクロマチンを形成し、遺伝情報であるゲノム DNA を細胞核に収納します。

(注 6) ヒストン亜種

アミノ酸配列が一部異なり、発現時期、組織、ゲノム上の局在に特異性が観察されるヒストンを指します。

(注 7) クロマチン構造

ゲノム DNA を細胞の核内に収納するために形成される、核内のタンパク質群とゲノム DNA の複合体を指します。

(注 8) シロイヌナズナ

アブラナ科シロイヌナズナ属に属する一年草です。そのゲノムのほぼ全ての配列は 2000 年に解読され、ゲノムサイズの小ささ、世代時間の短さや自殖性であるという特徴から、世界中の研究者が最も多く用いるモデル植物の 1 つとして知られています。さらに、真核生物のエピゲノムの制御に関わる遺伝子群がほとんど存在することから、シロイヌナズナはエピジェネティクス研究分野で盛んに用いられています。

(注 9) クライオ電子顕微鏡

凍結試料に -196°C の液体窒素冷却下で電子線を照射することで、溶液での状態に近い条件で生体分子の構造を観察することのできる装置を指します。近年の革新的な技術開発により、生体高分子の立体構造を高分解能で決定することが可能になりました。

問合せ先

(研究内容については発表者にお問合せください)

東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻

特任助教 越阪部 晃永 (オサカベ アキヒサ)

Tel : 03-5841-4455 E-mail : akihisa-osakabe[at]g.ecc.u-tokyo.ac.jp

〈報道に関する問合せ〉

東京大学大学院理学系研究科・理学部 広報室

Tel : 03-5841-8856 E-mail : media.s[at]gs.mail.u-tokyo.ac.jp

東京大学定量生命科学研究所 総務チーム

Tel : 03-5841-7813 E-mail : soumu[at]iqb.u-tokyo.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

Tel : 03-5214-8404 E-mail : jstkoho[at]jst.go.jp

〈JST 事業に関する問合せ〉

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

沖代 美保 (オキシロ ミホ)

Tel : 03-3512-3524 E-mail : presto[at]jst.go.jp