

【目的】 クロマチンを構成する主要なタンパク質であるヒストンは、様々な翻訳後修飾を受けることにより多彩な遺伝子発現パターンを生み出す。特に、約 50 年前にヒストン翻訳後修飾としてメチル化とともに発見されたアセチル化は、最もよく研究されてきた修飾の一つであり、ヒストンアセチル化酵素 (HAT) がアセチル CoA からヒストンのリジン残基へとアセチル基を転移させることにより進行する。細胞内でのヒストンアセチル化プロファイルは、HAT とヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) のバランスで規定されている。HAT の不活性化によるヒストンアセチル化の減少はがんをはじめとした様々な疾患との関与が示唆されていることから、創薬の標的としても注目されている。近年の質量分析技術の発展により、ヒストンのリジン残基は、アセチル化だけではなくブチリル化、クロトニル化、マロニル化等の様々な種類のアシル化修飾を受けていることが明らかになっている。これら新しいヒストンアシル化の機能や酵素による制御機構はほとんど不明であり、現在のエピジェネティクス研究分野における中心的な問題の一つである。最近、精子の形成過程や、ダイエットや糖尿病に起因する代謝異常時の遺伝子発現制御にヒストンのブチリル化やクロトニル化、または 3-ヒドロキシブチリル化が関与することが示され、個体は発生・分化時やストレス応答時に様々なヒストンアシル化修飾を使い分けることで精密なクロマチン制御を行っていることが示唆されている。著者らは、ヒストンを選択的にアセチル化する二種類の人工触媒系 (触媒+アセチルドナー) の開発に世界で初めて成功している。一つは、ヌクレオソームの DNA に結合し、ヒストンテール領域の複数のリジン残基を広範囲にアセチル化する人工触媒であり (“SynCAc” system)、もう一つは、ヌクレオソームの中の特定の領域に結合し、リジン残基を位置選択的にアセチル化する人工触媒である (“DSH” system)。これらの人工触媒系はドナーを変えることにより、アセチル化だけでなく他の様々なアシル化をヒストンのリジン残基に導入できるという特徴をもつ。本研究計画では、これらの独自の人工触媒系を用いたケミカルバイオロジー的手法を主軸とし、ヒストンアシル化修飾の機能や酵素による制御機構の理解を深めることを目的とした。

【方法】 著者らは、人工触媒系を用いて調製したアシル化ヌクレオソームをヒトのサーチュインと反応させた後、LC-MS/MS 解析により各残基の脱アシル化率を定量化する系を立ち上げた。この系を用いてヒトサーチュインの残基およびアシル基選択性の網羅的解析を行った。

【結果】 ヒト Sirt1~7 のリジン残基およびアシル基選択性についての網羅的知見を得ることに成功した。特にがん化との関連がよく知られている Sirt7 は、自身のカルボキシ末端に存在する塩基性アミノ酸に富んだ領域を介してヌクレオソームに直接結合し、これまで主な標的と考えられていたヒストン H3 の 18 番目のリジン残基よりも、36 番目のリジン残基を効率的に脱アセチル化及び脱ブチリル化することを見出した。

ヒストンを選択的にアセチル化する人工触媒系

