

様式 C-7-1

平成 19 年度科学研究費補助金実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号

1	4	6	0	3
---	---	---	---	---

 学 2. 研究機関名 奈良先端科学技術大学院大
3. 研究種目名 若手研究 (B) 4. 研究期間 平成 18 年度 ~ 平成 19 年度
5. 課題番号

1	8	7	7	9	0	0	6
---	---	---	---	---	---	---	---
6. 研究課題名 ヒストンメチル化による転写制御メカニズムの構造的基盤

7. 研究代表者

研究者番号	研究代表者名	所属部局名	職名
80418574	ヲガナ オオキ, イズル 大木, 出	バイオサイエンス研究科	助教

8. 研究分担者(所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。)

研究者番号	研究分担者名	所属研究機関名・部局名	職名
	ヲガナ		

9. 研究実績の概要(国立情報学研究所でデータベース化するため、600字~800字で記入。図、グラフ等は記載しないこと。)

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字~800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

本課題の研究成果を、本年度の研究実施計画のサブテーマごとに記載する。

(1) ヒストンメチル化酵素の他の因子による転写調節機構の解明： 18年度は、ヒストンメチル化酵素 MLL のリガンド配列認識ドメインである CpG 結合ドメインと基質である CpG-DNA との一種類の複合体の結晶化、構造決定に成功していたが、本年度はさらに基質 DNA の塩基配列を変えた複合体二種類の結晶化、構造解析に成功した。CpG 結合ドメインの三種類の基質との相互作用様式を比較することで、ドメインが非特異的な塩基認識機構をうまく用いてメチル化の有無という小さな変化を見分けるメカニズムを解明した。さらに得られた構造を基にヌクレオソームとの複合体モデルを構築することで、MLL 蛋白質がターゲットであるプロモーター領域に局在するメカニズムを説明する事ができた。また、MLL 蛋白質とポリコーム蛋白質である PC2 が結合して転写調節を行っている事が 2007 年に報告され、両者の相互作用解析を進めていたが、興味深いことに MLL と PC2 は直接結合せず、ある因子を介して相互作用を行っていることが NMR を用いた相互作用解析より判明した。変異体を用いた解析より PC2 上で因子と相互作用しているアミノ酸残基の同定に成功した。それらの残基は PC2 の本来の機能であるメチル化されたヒストンテイルの結合面とは反対側に位置し、ポリコームタンパク質間で保存されていることから新たな転写調節機構、メチル化修飾因子間のクロストークを示せているのではないかと考えている。

(2), (3) JmjC ドメインのヒストン脱メチル化反応機構の解明： ヒト PSR の JmjC ドメインの大腸菌での発現、精製に成功した。PSR は GST 融合蛋白質として発現した場合は不安定で、6-His 融合蛋白質として調製した。この融合蛋白質を用いて結晶化を行ったが結晶を得ることは出来なかった。

※ 成果の公表を見合わせる必要がある場合は、その理由及び差し控え期間等を記入した調査(A4 判縦長横書 1 枚)を添付すること。

10. キーワード

- | | | |
|--------|--------------|------------|
| (1) 転写 | (2) ヒストンメチル化 | (3) 立体構造解析 |
| (4) | (5) | (6) |

11. 研究発表（平成19年度の研究成果）

〔雑誌論文〕 計（2）件

著者名	論文標題			
T. Ishigaki	Chimeric structural stabilities in the coiled-coil structure of the NECK domain in human lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (LOX-1)			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
J. Biochem (Tokyo)	有	141	2007	855-866

著者名	論文標題			
K. Inomata	Kinetic and thermodynamic evidence for flipping of a methyl-CpG binding domain on methylated DNA			
雑誌名	査読の有無	巻	発行年	最初と最後の頁
Biochemistry	有	47	2008	3266-3271

〔学会発表〕 計（2）件

発表者名	発表標題	
大木 出	クロマチン構造制御に関わる新規CpG配列結合ドメインのDNA認識の分子メカニズム	
学会等名	発表年月日	発表場所
第30回分子生物学会・第80回生化学会合同大会	2007年12月11日	神奈川県横浜市

発表者名	発表標題	
大木 出	クロマチン構造制御に関わる新規CpG配列結合ドメインの構造学的解析	
学会等名	発表年月日	発表場所
第7回日本蛋白質科学会年会	2007年5月24日	宮城県仙台市

〔図書〕 計（0）件

著者名	出版社		
書名	発行年	総ページ数	

12. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出願〕 計（0）件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

〔取得〕 計（0）件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別

13. 備考

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するwebページがある場合は、URLを記載すること。

--