

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	転写を抑制するヒストンバリエントの分解機構の解明				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	菱木 麻美
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	橋本 博
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	菱木 麻美

<b>講演題目</b>	
転写を抑制するヒストンバリエントとユビキチンリガーゼの相互作用解析	
<b>研究の目的、成果及び今後の展望</b>	
<p>がんをはじめとする多くの疾患は、シグナル伝達の制御破綻に起因している。これらの異常を解明するためには、シグナル伝達の構成因子が形成する生体超分子の相互作用を詳細に理解する必要がある。本研究対象の TRIM59 は、固形がんの 70%で活性化している STAT3 の活性維持に関与する。STAT3 はリン酸化修飾を受けて活性化する転写因子であり、細胞増殖に関与する Cyclin D1 や細胞死抵抗性を示す Bcl-2 などの遺伝子の転写を促進する。そのため、がん細胞における STAT3 の活性化は、腫瘍の増大、浸潤、転移などを引き起こす。</p> <p>TRIM59 は、TRIM スーパーファミリーに属するユビキチンリガーゼであり、STAT3 と相互作用して STAT3 の脱リン酸化酵素 TC45 を阻害する。また、転写を抑制するヒストンバリエント、macroH2A.1 をポリユビキチン化して分解を誘導する。TRIM59 はこれらの 2 つの経路で、直接および間接的に STAT3 による転写活性を維持している。本研究は、TRIM59 が macroH2A.1 をポリユビキチン化し分解経路に導くための相互作用メカニズムを明らかにすることを目的とする。そこで、TRIM59 と macroH2A.1 の複合体での X 線結晶構造解析を行うため、TRIM59 と macroH2A.1 の相互作用領域の同定を行った。</p> <p>TRIM59 は RING, B-box, コイルドコイルの 3 つのドメインで構成される。一方 macroH2A.1 は、ヌクレオソームを形成するヒストン H2A のバリエントであり、ヒストンドメインの C 末端側にマクロドメインをもつ。マクロドメインはヘテロクロマチン化に重要であり、遺伝子の発現抑制に関与すると考えられている。TRIM59, macroH2A.1 について、種々の領域の発現ベクターを構築し、GST プルダウンアッセイで相互作用を調べた。その結果、macroH2A.1 はヒストンドメインで TRIM59 に結合し、マクロドメインは全く結合に関与しなかった。一方、TRIM59 は複数の領域で macroH2A.1 と相互作用するためか、結合領域を同定することはできなかった。今後は、TRIM59 と macroH2A.1 の相互作用領域を中心に共発現ベクターを作製し、複合体での試料調製と結晶化条件の探索を行う予定である。</p>	