

## 化学触媒によって細胞内エピゲノムを操作する

### 1. 発表者：

金井 求（東京大学大学院薬学系研究科薬科学専攻 教授）  
川島 茂裕（東京大学大学院薬学系研究科薬科学専攻 特任講師）  
山次 健三（東京大学大学院薬学系研究科薬科学専攻 助教）

### 2. 発表のポイント：

- ◆生細胞内でヒストンタンパク質中の狙ったリジン残基をアセチル化する化学触媒系の開発に成功した。
- ◆本化学触媒によるアセチル化により、重要なヒストン修飾の一つである H2BK120 のユビキチン化が減少することを明らかにした。
- ◆本研究成果は、遺伝子操作を用いずに、化学触媒により細胞内のエピゲノムに介入した世界で初めての例であり、エピゲノム異常に関わる様々な疾患の原因解明および治療につながる事が期待される。

### 3. 発表概要：

東京大学大学院薬学系研究科の金井求教授、川島茂裕特任講師、山次健三助教らの研究グループは、生細胞内でヒストンタンパク質中の狙ったリジン残基をアセチル化する化学触媒系の開発に初めて成功しました。

ヒストンは様々な翻訳後修飾を受けることでエピゲノムを構成し、クロマチン構造及び遺伝子発現の動的な制御に関与しています。ヒストン修飾の異常は、がん、腎臓・代謝疾患、精神・神経疾患、アレルギー・免疫疾患、産婦人科疾患など様々な疾患に関わるため、ヒストン修飾を人工的・化学的に導入することができれば、エピゲノム異常に関わる様々な疾患の原因解明および治療につながる事が期待されています。しかし、遺伝子操作を使うことなく生細胞内においてヒストン修飾を化学的に導入し、エピゲノムに介入した例はこれまで報告がありませんでした。

本研究グループは、生体内酵素のようにタンパク質の翻訳後修飾を触媒する化学触媒、特にヒストンに様々なアセチル化修飾を人為的に導入できる化学触媒の開発を行ってきましたが、これまで生細胞内で機能するヒストンアセチル化触媒は存在しませんでした。本研究では、これまでの化学触媒の問題点を解決し、生細胞内で機能する新しい化学触媒の開発に成功しました。さらに、本化学触媒により導入したアセチル化により、転写に関与する重要なヒストン修飾の一つである H2BK120 のユビキチン化が減少することを見出しました。

本成果は、遺伝子操作を用いずに、化学触媒により細胞内のエピゲノムに介入した世界で初めての例となります。本成果により、エピゲノム異常に関わる様々な疾患の原因解明および治療につながる事が期待されます。

本成果は、「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)」(1月19日付)にオンラインで公開されました。

#### 4. 発表内容：

##### <研究の背景>

生命の遺伝情報は細胞の核内に存在するクロマチンに記録されており、クロマチンの最小単位は、ヒストンと呼ばれるタンパク質と DNA の複合体（ヌクレオソーム）から構成されています。ヒストンは様々な翻訳後修飾（注 1）を受けることでエピゲノム（注 2）を構成し、クロマチン構造及び遺伝子発現の動的な制御に関与しています。ヒストン修飾の異常は、がん、腎臓・代謝疾患、精神・神経疾患、アレルギー・免疫疾患、産婦人科疾患など様々な疾患に関わるため、ヒストン修飾を人工的・化学的に導入することができれば、エピゲノム異常が関わる様々な疾患の原因解明および治療につながることを期待されています。しかし、遺伝子操作を使うことなく生細胞内において、ヒストン修飾を化学的に導入しエピゲノムに介入した例はこれまで報告がありませんでした。

##### <研究の内容>

本研究グループは、生細胞内でヒストンタンパク質中の狙ったリジン残基をアセチル化（注 3）する化学触媒系（注 4）の開発に成功しました。

本研究で開発した新規化学触媒 PEG-LANA-DSH は 3 つの部位から構成されます。1) アセチル化触媒部位（DSH）、2) ヌクレオソーム結合部位（LANA）、3) LANA を安定化する部位（PEG）。図 1 に示すように、本触媒は、生細胞に導入された後、LANA がヌクレオソームの特定の領域（酸性領域）に結合することにより、触媒部位 DSH がヒストン H2B の 120 番目のリジン残基（H2BK120）近傍に固定され、触媒反応によりアセチルドナーから H2BK120 へとアセチル基を転移します。生細胞内において LANA はすぐさま分解されてしまうため、適切な長さの PEG（ポリエチレングリコール）鎖を付加することにより、化学触媒が生細胞内で安定に存在できるようになりました。種々の検討の結果、反応性と安定性の二つを兼ね備えた新規化学触媒 PEG-LANA-DSH を見出し、生細胞内で H2BK120 選択的に約 51% の収率でアセチル化することに成功しました。

生体内の重要なヒストン翻訳後修飾の一つとして H2BK120 のユビキチン化が挙げられます。この翻訳後修飾は転写（注 5）や DNA ダメージ応答などに関与していることが知られています。本研究では、本化学触媒により導入したアセチル化により、H2BK120 のユビキチン化が阻害されることを見出しました。有機合成化学においては、ある官能基を反応から守るために「保護基」を用いますが、今回見出した化学触媒による H2BK120 のユビキチン化阻害は同様の分子機構によって起きていると考えられます（図 2）。すなわち、化学触媒による人工的な翻訳後修飾が H2BK120 の保護基となり、ユビキチン化酵素から保護した結果、H2BK120 のユビキチン化が減少したことが示唆されます。

##### <今後の展開>

本研究成果は、遺伝子操作を用いずに、化学触媒により細胞内のエピゲノムに介入した世界で初めての例です。H2BK120 のユビキチン化はある種の白血病細胞の増殖に必須であることが知られています。本成果により、エピゲノム異常が関わるがんをはじめとした様々な疾患の原因解明および治療につながることを期待されます。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)」

論文タイトル：Live-Cell Epigenome Manipulation by Synthetic Histone Acetylation Catalyst System

著者：Yusuke Fujiwara, Yuki Yamanashi, Akiko Fujimura, Yuko Sato, Tomoya Kujirai, Hitoshi Kurumizaka, Hiroshi Kimura, Kenzo Yamatsugu\*, Shigehiro A. Kawashima\*, and Motomu Kanai>(\*Co-corresponding authors)

DOI 番号： <https://doi.org/10.1073/pnas.2019554118>

アブストラクト URL： <https://www.pnas.org/content/118/4/e2019554118>

## 6. 問い合わせ先：

東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学教室

教授 金井 求 (カナイ モトム)

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel : 03-5841-4830

E-mail : [kanai@mol.f.u-tokyo.ac.jp](mailto:kanai@mol.f.u-tokyo.ac.jp)

## 7. 用語解説：

注1) 修飾

タンパク質などの生体高分子や高分子に含まれる特定の置換基を化学反応によって変化させること。化学修飾も同義。

注2) エピゲノム

体細胞分裂後にも継承される DNA 塩基配列以外の情報の総称。主に DNA メチル化やヒストンの化学修飾などがよく知られており、これらの組み合わせが遺伝子の発現および抑制に重要な役割を果たしている。

注3) アセチル化

アセチル基  $-C(=O)-CH_3$  を有機化合物（この場合はタンパク質表面の置換基）に導入する反応のこと。

注4) 触媒

特定の化学反応を進行させやすくする分子。

注5) 転写

染色体の DNA 上の塩基配列を元に、転写産物である RNA が合成されること。遺伝子が機能するための過程の一つ。

## 8. 添付資料：

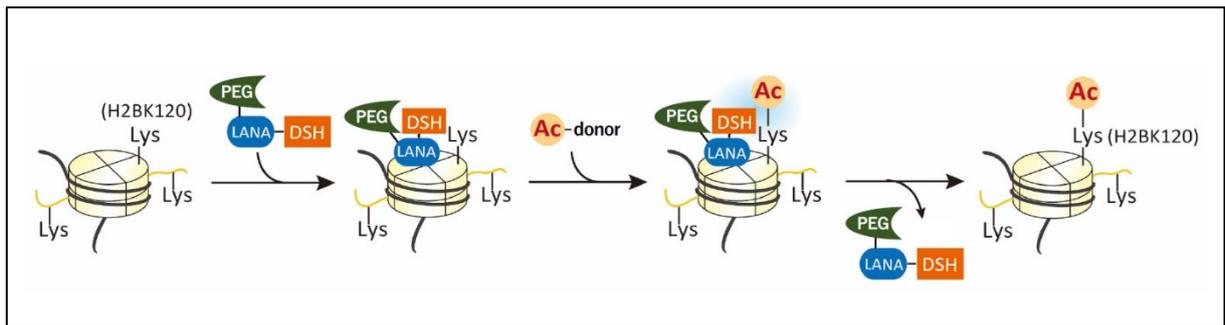


図 1 : PEG-LANA-DSH 触媒による H2BK120 選択的アセチル化

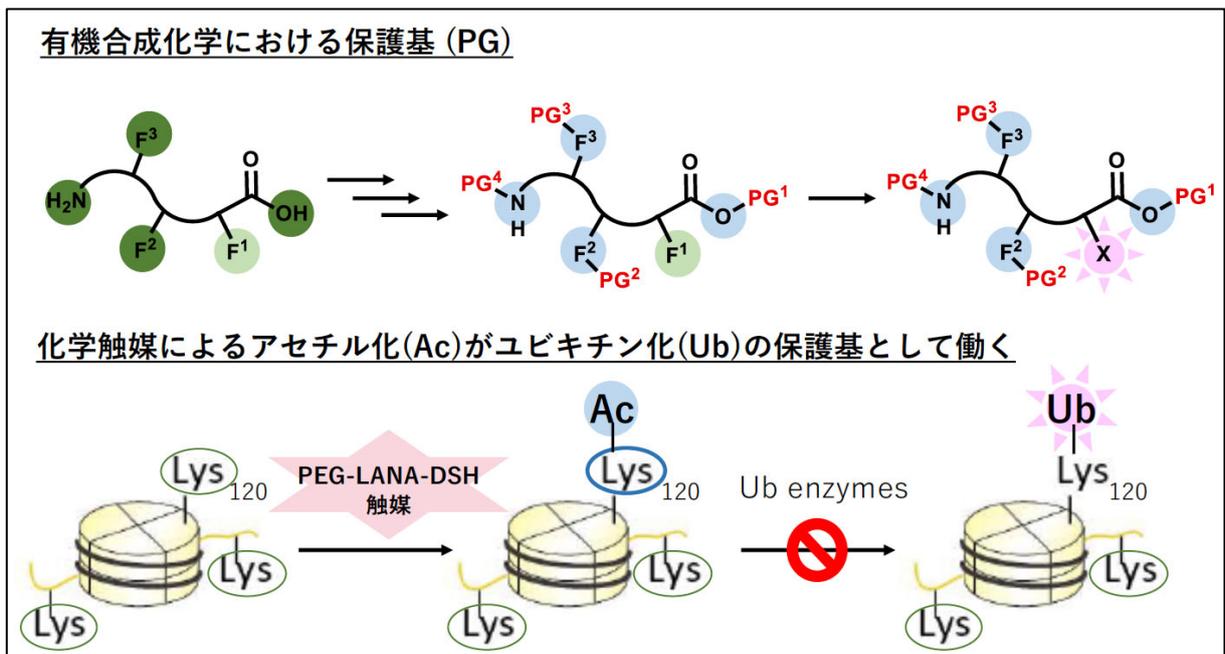


図 2 : 化学触媒による H2BK120 のユビキチン化阻害