

文部科学記者会・科学記者会 同時発表

2024年4月30日
横浜市立大学

がん抑制に重要な役割を果たす転写伸長マークが 導入されるメカニズムを解明 —がん発症メカニズム理解への手がかりに—

横浜市立大学医学部生化学教室の大西修平医師と緒方一博教授、仙石徹准教授らの研究チームは、クライオ電子顕微鏡*¹を用いて、転写伸長に関与するヒストン修飾であるヒストン H2B のユビキチン*²化を導入する酵素（Bre1 複合体、別名 RNF20-RNF40 複合体）がヌクレオソーム*³に結合した状態の立体構造を決定しました。これにより、Bre1 複合体がヒストン H2B を特異的にユビキチン化するメカニズムが明らかになり、またその活性がヌクレオソーム DNA の柔軟性で制御されている可能性が示唆されました。本研究は、ヒストン H2B のユビキチン化レベル低下を伴うがんの発症メカニズムの詳細な理解と新しい診断法や治療法の開発につながる可能性があります。

本研究成果は、2024年3月22日付で科学雑誌「Nature Communications」に掲載されました。

研究成果のポイント

- ヒストン H2B ユビキチン化酵素 Bre1 複合体がヌクレオソームに結合した立体構造を決定
- ヌクレオソーム上のヒストン H2B を特異的にユビキチン化するメカニズムを解明
- がん抑制因子であるユビキチン化 H2B の低下によるがん発症メカニズム理解への手がかりを提供

研究背景

真核生物のゲノム DNA とヒストンやその他のタンパク質は結合してクロマチン構造をとり、また様々な位置でアセチル化・メチル化・リン酸化・ユビキチン化などの修飾を受けることで転写・複製・修復などの現象が制御されています。クロマチンの適切な修飾はゲノム機能に必須であり、その破綻は遺伝病やがんなど様々な病気の原因となります[1]。

クロマチン修飾の中で、ヒストンのリジン残基のユビキチン化は様々な部位で起こり、その部位によって異なる生命現象を引き起こします。例えばヒストン H2B のリジン 120（H2BK120）のユビキチン化は転写伸長や DNA 修復を制御するのに対して、ヒストン H2A のリジン 119 のユビキチン化は転写抑制を引き起こします。

ヒトにおいて、H2BK120 は Bre1A と Bre1B という 2 種類のタンパク質からなる複合体（Bre1 複合体）によってユビキチン化されます。乳がん・大腸がん・肺がんなどで細胞内のユビキチン化 H2BK120 レベルや Bre1A レベルの低下が観察されることから、ユビキチン

化 H2BK120 はがんを抑制する働きを持っていると考えられています。これまでに、Bre1 複合体がどのように H2BK120 だけをユビキチン化するのか、またその活性がどのように制御されているのかは詳しく分かっていませんでした。

研究成果

研究グループはクライオ電子顕微鏡を用いて、ヒトの Bre1 複合体がヌクレオソームに結合した状態の構造を解析しました (図 1)。得られた構造において、Bre1 複合体とヌクレオソームは主に 2 箇所相互作用していました。最初の箇所は、ヒストン H2A と H2B の酸性アミノ酸残基が集中する「酸性パッチ」と呼ばれる領域で、ここに Bre1 複合体の一つのサブユニットが結合していました。二番目の箇所はヌクレオソーム上の DNA で、ここに別のサブユニットが結合していました。

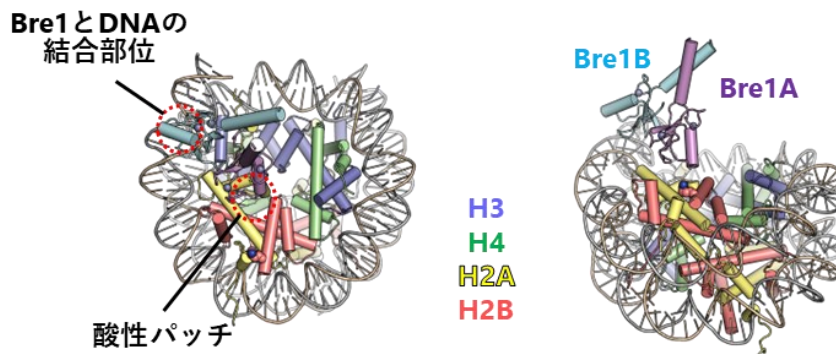


図 1 Bre1 複合体がヌクレオソームに結合した構造 (2 方向で示す)

この構造と先行研究に基づき、研究グループはユビキチン化反応が起こる状態の仮想モデルを構築しました (図 2)。このモデルから、Bre1 複合体が酸性パッチと DNA の 2 箇所に結合することで適切な配向を取り、H2BK120 との共有結合形成に適した位置にユビキチンを連れてくるのが明らかになりました。

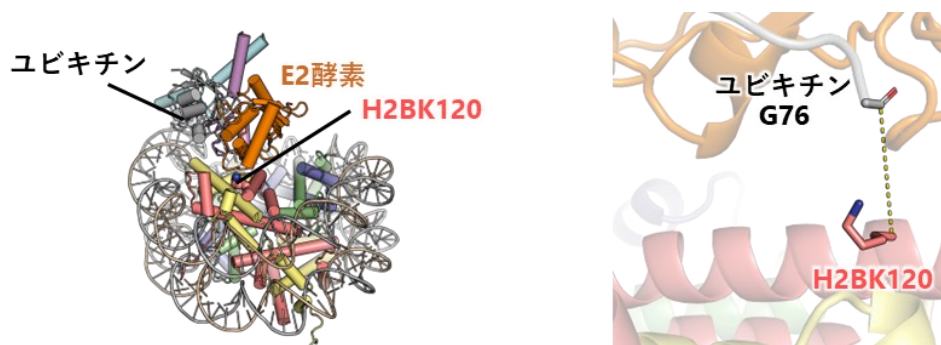


図 2 ユビキチン化反応が起こる状態の仮想モデル (反応に必要な E2 タンパク質をオレンジ色で、ユビキチンを灰色で示す)。左：全体構造。右：H2BK120 のクローズアップ図。ユビキチン化において共有結合が形成されるユビキチンの 76 番目のグリシンが H2BK120 の近くに存在する。

本構造の特徴は、Bre1 複合体がヌクレオソーム DNA に直接結合している点です。先行研究では、ヌクレオソーム DNA の柔軟性に影響を与えるヒストン修飾（ヒストン H3 のチロシン 41 のリン酸化など）が Bre1 複合体による H2BK120 のユビキチン化を促進することが明らかにされてきました。この知見と、本研究で解明された複合体の構造を統合することにより、ヌクレオソーム DNA の柔軟性が Bre1 複合体の適切な配向を可能にし、H2BK120 の効率的なユビキチン化を促進するという制御メカニズムが明らかになりました。

今後の展開

本研究により、H2BK120 のユビキチン化レベルの異常が関係するがんの新しい診断法、検査法、および治療法の開発に寄与することが期待されます。また、H2BK120 のユビキチン化がヌクレオソーム DNA の柔軟性を変える他の現象（ヒストン修飾や他のクロマチン因子の結合など）と互いに影響を及ぼし合う可能性が示唆されました。さらなる研究の進展により、そのような複雑なゲノム機能制御メカニズムの全体像解明が進むと期待されます。

研究費・技術支援

本研究は JSPS 科研費（20H05394、21H05161）による支援と創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）の技術支援を受けました。

論文情報

タイトル：Structure of the human Bre1 complex bound to the nucleosome

著者：Shuhei Onishi, Kotone Uchiyama, Ko Sato, Chikako Okada, Shunsuke Kobayashi, Keisuke Hamada, Tomohiro Nishizawa, Osamu Nureki, Kazuhiro Ogata, Toru Sengoku

掲載雑誌：Nature Communications

DOI：10.1038/s41467-024-46910-8

用語説明

*1 クライオ電子顕微鏡：電子線による試料のダメージを抑えるために撮影を極低温条件下で行う電子顕微鏡。近年の技術革新により、生体高分子の立体構造を高分解能で決定できるようになった。

*2 ユビキチン：76個のアミノ酸からなる小さなタンパク質で、標的タンパク質に共有結合（ユビキチン化）することにより、標的タンパク質の機能を制御する。複数のユビキチンが付加されるポリユビキチン化はしばしばタンパク質を分解する目印となる一方で、ヒストンタンパク質は主に1分子のみのユビキチンが付加され、分解とは異なる生命現象が引き起こされる。

*3 ナクレオソーム：DNAが4種類のヒストンタンパク質（H2A、H2B、H3、H4）に巻き付いた構造体で、真核生物のゲノムが折りたたまれる構造単位。

参考

[1] ヒストンメチル化酵素 NSD2 は発がん性変異により安全装置が外れ、制御不能になる
https://www.yokohama-cu.ac.jp/news/2021/202111sengoku_nc.html