

課題番号 2

# 酸化ストレス応答における TIP60 ヒストンアセチル化酵素複合体の役割

[1] 組織

代表者：井倉 毅  
(京都大学大学院生命科学研究科  
附属放射線生物研究センター)

対応者：本橋 ほづみ  
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 139,280 円，旅費 60,720 円

[2] 研究経過

放射線、酸化ストレスなどの様々なストレスに対して TIP60 ヒストンアセチル化酵素は、転写、DNA 修復、DNA 複製反応を統合的に制御するゲノムストレス応答蛋白質ネットワークを形成することが知られている。我々は、TIP60 を蛋白質複合体として精製し、その構成因子として酸化ストレス応答関連因子を同定した。TIP60 は、DNA 二本鎖切断領域のクロマチン構造変換を介してゲノムストレス応答シグナルの活性化のみならず、転写を介したストレス応答にも関与することが知られているが、転写制御における TIP60 と酸化ストレス応答との関係についてはほとんど明らかになっていない。

本課題では、TIP60 ヒストンアセチル化酵素複合体の構成因子として新たに同定された酸化ストレス制御因子に着目して、転写制御におけるヒストンのアセチル化を介した酸化ストレス応答蛋白質ネットワークの分子基盤の構築を行なうことを目的とする。

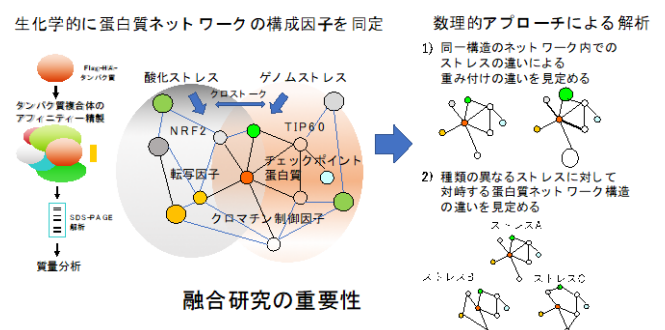
酸化ストレスによって誘導される遺伝子群の転写に今回、我々が、着目している TIP60 複合体の構成因子が関与しているのかについて、定量 PCR あるいはクロマチン免疫沈降法で検証する。

本橋研究室で展開されている酸化ストレス応答に関与する NRF2 複合体の構成因子と NRF2 制御遺伝子の情報をもとに、酸化ストレス応答における TIP60 複合体と NRF2 複合体のクロストーク制御の可能性についても検討を加える。

研究打ち合わせの開催状況（日時：平成 31 年 3 月 25 日、開催場所：東北大学加齢医学研究所 本橋研究室）

様々な質のゲノムストレスに対して TIP60 複合体の構成因子が変化することが我々の実験から明らかになっている。今回、これら複合体の構成因子の変化を定量的に捉える試みとして、蛋白質複合体の生化学的解析に加えて、バイオイメージング解析、数理解析を融合させることの有用性について、本橋研究室のメンバーと議論した。その結果、様々な質の異なるストレスに対して TIP60 および NRF2 複合体は、時間経過と共にそれら構成因子同士の結合様式は、変化することは既存の生化学的手法のみでも確認できるが、その動的な変化を定量的に捉えることは、やはり既存の方法では困難であるという結論に達した。そこで今回、我々は、数理的アプローチを導入することにより、多様なストレスに対しての複合体構成因子の動的変化をより定量的に見定めることに成功し、生化学的解析と数理的解析の融合研究の重要性を提示した。複合体解析の生化学的知見を基盤として、それら構成因子のバイオイメージング解析、そして数理的アプローチとの融合が、酸化ストレス、ゲノムストレスなどに対峙するストレス応答ネットワークの動的変化を捉えるには、極めて重要であるという見解を、今回の研究打ち合わせにおいて、共有することができた。

### ストレス応答蛋白質ネットワークの多様性を見極める



### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、酸化ストレス下における TIP60 複合体の中で NRF2 複合体の構成因子として存在する共通の因子群を同定した。これら因子の同定により、酸化ストレスにおける転写と DNA 修復とのカップリング機構の存在を予見する知見を得ることができた。

第2に、酸化ストレスおよびゲノムストレスにおける TIP60 複合体および NRF2 複合体を介したストレス蛋白質ネットワークの動的変化は、クロマチンによって制御されることが明らかになった。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

酸化ストレスに対する生体応答の分子メカニズムの解明は、老化研究へと発展させることが可能であり、社会的貢献度の高いものである。今回のストレス応答蛋白質ネットワークの動的変化を見定めるために生化学的解析に数値的アプローチを融合させた研究に挑戦し、一定の成果を得ることができた。この方法を用いることにより、老化過程において、ストレス応答蛋白質ネットワークが変遷していく仕組みを捉えることが可能になるかも知れない。今後、今回の得ることができた知見が、老化を含め様々な動的な生命現象の仕組みを明らかにできる新たな学術分野へと発展することを期待したい。

### [4] 成果資料

- 1) Furuya, K., Ikura, M., Ikura, T (2019). Epigenetic interplays between DNA demethylation and histone methylation for protecting oncogenesis *J Biochem. Review*, doi: 10.1093/jb/mvy124. [Epub ahead of print] PMID: 30605533
- 2) Arimura, Y., Ikura, M., Fujita, R., Noda, M., Kobayashi, W., Horikoshi, N., Sun, J., Shi, L., Kusakabe, M., Harata, M., Ohkawa, Y., Tashiro, S., Kimura, H., Ikura, T., Kurumizaka, H (2018). Cancer-associated mutations of histones H2B, H3.1 and H2A.Z.1 affect the structure and stability of the nucleosome. *Nucleic Acids Res.* doi: 10.1093/nar/gky661. [Epub ahead of print]
- 3) Sun, J., Shi, L., Kinomura, A., Fukuto, A., Horikoshi, Y., Oma, Y., Harata, M., Ikura, M., Ikura, T., Kanaar, R., Tashiro, S (2018). Distinct roles of ATM and ATR in the regulation of ARP8 phosphorylation to prevent chromosome translocations *Elife*. 7. pii: e32222. doi: 10.7554/eLife.32222.
- 4) Fukuto, A., Ikura, M., Ikura, T., Sun, J., Horikoshi, Y., Shima, H., Igarashi, K., Kusakabe, M., Harata, M., Horikoshi, N., Kurumizaka, H., Kiuchi, Y., Tashiro, S (2018). SUMO modification system facilitates the exchange of histone variant H2A.Z-2 at DNA damage sites. *Nucleus*. 9: 87-94.
- 5) Wakida, T., Ikura, M., Kuriya, K., Ito, S., Shiroya, Y., Habu, T., Kawamoto, T., Okumura, T., Ikura, T., Furuya, K (2017). The CDK-PLK1 axis targets the DNA damage checkpoint sensor protein RAD9 to promote cell proliferation and tolerance to genotoxic stresses., *Elife*, 6: e29953.