

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	C2H2 ジンクフィンガーモチーフの進化とリン酸化シグナリングの関わり		
研究テーマ (英文)	Evolution of the C2H2 zinc finger motif and involvement in phosphorylation signaling.		
研究期間	2019年 ~ 2023 年	研究機関名 金沢医科大学	
研究代表者	氏名	(漢字)	吉崎 尚良
		(カタカナ)	ヨシザキ ヒサヨシ
		(英文)	Yoshizaki Hisayoshi
	所属機関・職名	金沢医科大学・講師	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	
		(カタカナ)	
		(英文)	
	所属機関・職名		

概要 (600字~800字程度にまとめてください。)

C2H2 ジンクフィンガータンパク質は DNA 結合を担う C2H2 モチーフを持つタンパク質の総称で、その多くは転写調節に関わっている。申請者は以前、ヒトゲノム上にコードされた約 20 万のリン酸化サイトを、178 モチーフに分類し、その比較進化解析を行った(Yoshizaki H and Okuda S Giga Science 2015)。その結果、脊椎動物から急に出現し、以降高い進化的保存性を持つリン酸化モチーフが C2H2 モチーフ中に存在すること、さらに C2H2 モチーフ中のリン酸化部位がそのタンパク質の細胞内局在に影響を及ぼすことを明らかにした(Yoshizaki H and Okuda S BMC Genomics 2014)。比較進化解析の結果、申請者は、C2H2 モチーフのポジション 1 のアミノ酸がフェニルアラニン型 (F 型) からチロシン型 (Y 型) に進化的に変化していったことを見出した。この Y 型はヒトゲノム中 6743 個の C2H2 モチーフのうち 4510 個を占めていた。ゲノム中の C2H2 モチーフの増加は脊椎動物を境にしているのに対し、F 型から Y 型への変化は哺乳類を境にしているという特徴が観察された。これは C2H2 モチーフの進化は、これまで言われているレトロトランスポゾンによるモチーフ数の増加だけでなく、フェニルアラニンをチロシンに変化させるような構造に対する進化圧も受けたことを示唆した。フェニルアラニンは非リン酸化型チロシンと構造が似ていることから、Y 型 C2H2 は、F 型に、リン酸化調節を付加したタイプであることが示唆された。さらに C2H2 モチーフのポジション 14 のセリンも Y 型の後を追うように進化とともに頻度が増加しており、実際リン酸化サイトデータベース PhosphoSitePlus で C2H2-ZF タンパク質の C2H2 モチーフのリン酸化が登録されていた。これはポジション 1 のチロシンに加えポジション 14 のセリンのリン酸化が C2H2-ZF タンパク質の調節に関与することを示唆しており、現在このリン酸化の生理的意義を解析することで、C2H2 モチーフ上におけるリン酸化シグナル調節の進化的獲得が生理的にどのような影響を持つかが明らかにする研究を続けている。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）						
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

C2H2 zinc finger proteins are a C2H2 motif containing proteins for DNA binding, many of which are involved in transcriptional regulation. We found an evolutionarily highly conserved phosphorylation motif in this C2H2 motif. The C2H2 motif in the genome was characterized by an evolutionary increase in C2H2 motifs bordering on vertebrates, whereas the phosphorylation motif was characterized by an increase bordering on mammals. These results suggested that the evolution of the C2H2 motif was not only an increase in the number of motifs due to retrotransposons, as has been suggested, but also evolutionary pressure on the structures that would form the phosphorylation motif. Furthermore, we explored the physiological and evolutionary significance of the phosphorylation regulation of C2H2 motifs that evolved from mammals by using the development of the enteric nervous system, which is common to chordates, as a model to examine the phosphorylation regulation of C2H2-zinc finger proteins related to development and its effects on physiological functions.