助成番号　210156

５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	新規 G4 結合タンパク質である FBL の G4 認識機構とヒストン修飾制御機構の解明		
研究テーマ（英文）	Elucidation of G4 binding activity and function of Fibrillarin		
研究期間	2021　年 ～ 2022　年	研究機関名　静岡大学	
研究代表者	氏名	（漢字）	増澤　樹
		（カタカナ）	マスザワ　タツキ
		（英文）	Tatsuki Masuzawa
	所属機関・職名		静岡大学　創造科学技術大学院・日本学術振興会特別研究員
共同研究者 ＊２名をこえる場合は、【別紙追加用紙】(P3)に３人目以降を追記してください。	氏名	（漢字）	大吉　崇文
		（カタカナ）	オオヨシ　タカノリ
		（英文）	Takanori Oyoshi
	所属機関・職名		静岡大学　理学部　化学科・准教授
	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。）

本研究は、新規 G4 結合である Fibrillain （FBL）のグアニン四重鎖（G4）認識機構とヒストン修飾制御機構について明らかにすることを目的とした。FBL は核小体局在タンパク質であり、細胞内においてリボソームの合成に寄与している。また RNA 凝集体への蓄積を介して神経変性疾患とかかわっていることも報告されている。しかしながら、それらの制御メカニズムについてはほとんど明らかになっていない。そこで、本研究ではFBLの核酸結合性に注目し、FBLの機能の 1 つであるヒストン修飾制御機構の解明に取組んだ。

初めに、FBL の核酸結合性について調べたところ、G4 に優先的に結合することが分かった。また、FBL は細胞内でアセチル化やメチル化修飾を受けることで機能が制御されていると考えられている。そこで、これらの翻訳後修飾が FBL の G4 結合性に与える影響について調べたところ、FBL のアセチル化は G4 結合性を抑制した一方で、FBL のメチル化は G4 結合性を向上させることが明らかになった。以上から、FBL の G4 結合性がアセチル化やメチル化といった翻訳後修飾によって制御されていることが分かった。

続いて、FBL のヒストン修飾機能の制御機構について FBL と G4 について着目して調べた。初めに G4 結合性小分子を競合させ、細胞内における FBL と G4 の相互作用を抑制させたところ、ヒストン修飾の量が低下した。これは FBL のヒストン修飾機能が G4 結合性と関わっていることを示唆している。さらに、FBL のアセチル化修飾がヒストン修飾に与える影響について解析したところ、アセチル化 FBL が増加するとヒストン修飾が減少していた。

以上の結果から本研究では、FBL の G4 結合機構を明らかにした。さらに、FBL の機能であるヒストン修飾機能が G4 結合性依存的に制御されていることが示唆された。

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		総ﾍﾟｰｼﾞ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	

英文抄録（100 語～200 語程度にまとめてください。）

Fibrillarin (FBL) was found as a novel G-quadruplex (G4) binding protein by our previous work. Normally, FBL contributes to ribosome biogenesis. However, the regulation mechanism of this function is unknown. Here, we investigated the histone modification mechanism, which is one of the functions of FBL, by focusing on nucleic binding activity of FBL.

First, nucleic binding selectivity of FBL was investigated. This result showed that FBL preferentially bound to G4. The functions of FBL are regulated by modifications such as acetylation and methylation. Then, the effect of post-translational modifications for G4 binding activity of FBL was evaluated. In result, acetylation of FBL repressed G4 binding activity, but methylation promoted G4 binding activity. Taken together, G4 binding activity of FBL is regulated by post-translational modifications.

To elucidate that histone modification regulation mechanism of FBL, the relationship between G4 and FBL was investigated. In result, addition of G4 binding small molecule or accumulation of acetylated FBL decreased histone modification. These results suggested that G4 binding activity of FBL regulated histone modification function of FBL.

Above all, this research showed regulation mechanism of G4 binding activity of FBL, and suggested that histone modification function of FBL is regulated depending on G4 binding activity.