



核内低分子 RNA 遺伝子の発現制御機構の解明

研究成果のポイント

- ・ RNA の加工・修飾を制御する核内低分子 RNA (snRNA) 遺伝子の発現メカニズムを解明。
- ・ snRNA 遺伝子の発現のスイッチオン・オフの制御タンパク質を発見。
- ・ 真核生物の遺伝子発現制御の解明に期待。

研究成果の概要

DNAからなる遺伝子は、RNAポリメラーゼII¹⁾ (以下Pol IIと呼ぶ) という酵素によってRNAに情報が写し取られます (転写)。RNAはさらに加工・修飾を受けることによって、タンパク質の設計図が完成されます。このRNAの成熟化過程で、核内低分子RNA²⁾ (snRNA) と呼ばれるRNAが必須の役割を果たします。今回、メディエーターと呼ばれる31種類のタンパク質から構成される転写調節複合体の構成因子MED26が、転写伸長因子³⁾ 複合体LECを介して、Pol IIIによるsnRNA遺伝子の転写のオン・オフを制御することを発見しました。これまでの研究から、MED26は様々ながんや白血病などの腫瘍性疾患の原因となっていることが予想されており、今回の発見はがん発生の仕組みの解明につながることも期待されます。

この研究は北海道大学大学院医学研究科・生化学講座 (畠山鎮次教授) において、高橋秀尚助教が中心となって行ったものであり、Nature Communications誌に公表されました。

論文発表の概要

研究論文名 : MED26 regulates the transcription of snRNA genes through the recruitment of little elongation complex (MED26 は LEC 複合体をリクルートすることで snRNA 遺伝子の発現を制御する)

著者 : 高橋秀尚¹, 瀧川一学², 渡部 昌¹, デリヌル・アニワル¹, 柴田美音¹, 佐藤チエリ³, 佐藤滋生³, アモル・ランジャン³, クリス・サイデル³, 築山忠維¹, 水島 航¹, 林 正康⁴, 大川恭行⁴, ジョアン・コナウェイ³, ロナルド・コナウェイ³, 畠山鎮次¹ (¹北海道大学大学院医学研究科, ²北海道大学創成研究機構, ³ストワーズ医学研究所, ⁴九州大学医学研究院)

公表雑誌 : Nature Communications

公表日 : 日本時間 (現地時間) 2015 年 1 月 9 日 (金) 午後 7 時 (英国時間 1 月 9 日午前 10 時)

研究成果の概要

(背景)

DNA からなる遺伝子の情報は RNA ポリメラーゼ II (以下 Pol II と呼ぶ) という酵素によって RNA に変換 (転写) されます。Pol II が RNA を合成伸長 (転写伸長) するプロセスにおいて、様々な要因で一時停止することがわかっています。一時停止した Pol II が RNA 合成を再開するためには、転写伸長因子と呼ばれる因子の働きが必要です。ところが、どのようにして、転写伸長因子が必要に応じて特定の遺伝子領域に引き寄せられ Pol II の一時停止を解除するのかに関して、そのメカニズムは解明されていませんでした。これまでに、私達はメディエーターと呼ばれる 31 種類のタンパク質から構成される転写調節複合体が、その構成因子の MED26 によって、転写伸長因子複合体 “Super elongation complex (SEC)” を *c-Myc* や *Hsp70* などの遺伝子領域に引き寄せ、それらの遺伝子の発現を促進することを明らかにしました【Takahashi H, et al. *Cell* 2011】。さらに、私達は MED26 に結合するもう一つの転写伸長因子複合体 “Little elongation complex (LEC)” も同定しました。本研究では、MED26 が LEC をどのような遺伝子領域に引き寄せ、それらの発現調節に機能するのかについての解析を行いました。

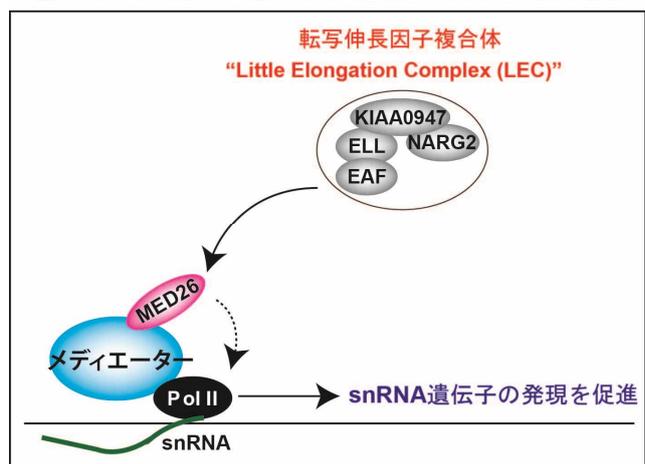
(研究手法)

MED26 と転写伸長因子複合体 LEC との結合を明らかにするために、生化学的解析を行いました。また、LEC がどのようにして Pol II の転写伸長能を活性化するのかについて明らかにするために、LEC を再構成し、試験管内反応を行いました。さらに、MED26 が転写伸長因子複合体 LEC をどのような遺伝子領域に引き寄せるのかを明らかにするために、ChIP (クロマチン免疫沈降) シークエンス解析を行いました。

(研究成果)

本研究によって、メディエーター複合体が MED26 を介して、転写伸長因子複合体 Little elongation complex (LEC) と結合することがわかりました (図 1)。LEC が、どのような遺伝子領域に存在するのかについて調べるために、ChIP (クロマチン免疫沈降) シークエンス解析を行ったところ、LEC は核内低分子 RNA (snRNA) 遺伝子領域に存在することがわかりました。細胞で MED26 の発現を抑制 (ノックダウン) すると、snRNA 遺伝子領域へ引き寄せられる LEC が低下し、snRNA 遺伝子の発現が減少しました。これらのことから、メディエーター複合体は MED26 を介して、LEC を snRNA 遺伝子領域に引き寄せ、それらの遺伝子の発現を促進することがわかりました。

図1: MED26はLECをsnRNA遺伝子領域に引き寄せる



(今後への期待)

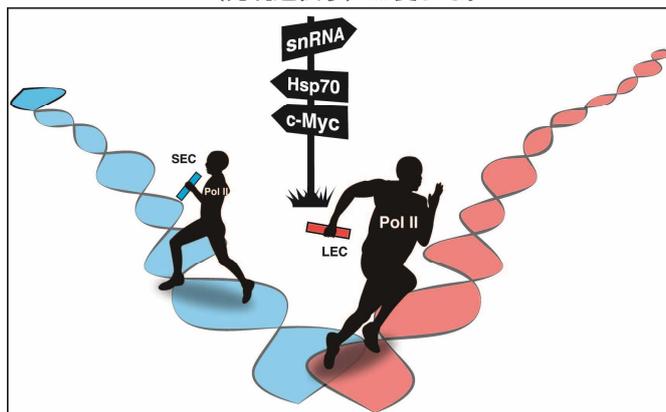
これまでの解析によって、メディエーター複合体のサブユニット MED26 は SEC を *c-Myc* や *Hsp70* 遺伝子などのタンパク質をコードする遺伝子領域に、また LEC を *small nuclear RNA* 遺伝子などの

non-coding RNA 遺伝子領域に引き寄せ、それらの遺伝子の発現を制御することがわかりました。このように、MED26 は2つの異なる転写伸長因子複合体 “Super elongation complex (SEC)” と “Little elongation complex (LEC)” を使い分けることによって、それぞれ異なるタイプの遺伝子の発現を制御することが考えられます (図2)。

遺伝子の発現は緻密に制御されており、その制御機構の破綻は、がんや白血病などの様々な腫瘍を引き起こす要因となります。がんの発症

に関連する多くの遺伝子においては、通常 Pol II が転写伸長の途中で一時停止していますが、転写伸長因子が働くことで一時停止が解除され、遺伝子が過剰に転写されて、その結果、がんが発生するきっかけになることがわかってきました。また、メディエーター複合体の他のサブユニット MED23 や MED12 の遺伝子変異が、知的障害や子宮筋腫の原因になることが報告されており、メディエーター複合体のヒト疾患への関与が注目されています。これまでの研究から、MED26 が様々ながんや白血病などの腫瘍性疾患の原因となっていることが予想され、本研究による将来の臨床医学への貢献も期待できます。

図2: 渡されたバトン (SEC か LEC か) によって進む道 (発現遺伝子) が変わる。



お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院医学研究科 助教 高橋 秀尚 (たかはし ひでひさ)
教授 畠山 鎮次 (はたけやま しげつぐ)

TEL : 011-706-5047 FAX : 011-706-5169

E-mail : hidehisa@med.hokudai.ac.jp

E-mail : hatas@med.hokudai.ac.jp

ホームページ : <http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~d20505/index.html>

【用語説明】

1) RNA ポリメラーゼ II (Pol II) : 遺伝子 (DNA) の情報を基に RNA を合成する酵素で、Pol II と呼ばれる。タンパク質をコードする全ての遺伝子とタンパク質をコードしない non-coding RNA 遺伝子も、Pol II によって転写され、それらの RNA が合成される。

2) 核内低分子 RNA (snRNA) : メッセンジャーRNA (mRNA) の成熟過程 (スプライシング) で働く分子。

3) 転写伸長因子 : DNA から RNA の情報を写し取る際の活性化に関与するタンパク質。