

自然免疫を担うインターフェロン経路に「記憶」を発見

～同経路における記憶の制御メカニズムを初めて解明～

ポイント

- ・細胞がインターフェロン刺激を"記憶"し、2回目の刺激時に素早く応答することを発見。
- ・この記憶には、ヒストンバリエント H3.3 と呼ばれるタンパク質が重要であることを解明。
- ・本発見により、自然免疫記憶の制御メカニズム解明が期待できる。

概要

北海道大学大学院理学研究院の鎌田瑠泉助教・坂口和靖教授ら、米国国立衛生研究所（NIH）の尾里啓子博士ら、京都大学、横浜市立大学の研究者からなる国際研究グループは、自然免疫で中心的な役割を担うインターフェロン経路における"記憶"（インターフェロンメモリー）を発見し、その制御メカニズムを解明しました。

インターフェロン^{*1}は自然免疫^{*2}で中心的な役割を担うタンパク質性因子で、細胞がウイルスに抵抗する能力（抗ウイルス活性）を誘導しています。今回の研究では、哺乳類の細胞においてインターフェロン刺激により転写^{*3}の記憶が形成され、二回目の刺激に対して遺伝子発現が素早く、かつ強力に誘導されることを見出されました。また、今回発見された転写記憶では、記憶される遺伝子上に、転写を担う RNA ポリメラーゼ II^{*4}や転写因子^{*5}が素早く結合することを見出しました。

さらに、このインターフェロンメモリーは、遺伝子（DNA）を核内へ収納する機能を持つタンパク質ヒストンの一種であるヒストンバリエント H3.3 とヒストンタンパク質 H3 の 36 番目のリシン残基（H3K36）の翻訳後修飾により制御されていることを初めて明らかにしました。今回の研究成果により、獲得免疫^{*2}とは異なる自然免疫記憶を今回発見されたインターフェロンメモリーが担っていることが明らかとなり、以前よりその存在が示唆されていた自然免疫記憶の制御メカニズム解明につながることを期待できます。

本研究成果は、米国東部時間 2018 年 9 月 10 日（月）公開の PNAS 誌（米国科学アカデミー紀要）に掲載されました。

【背景】

真核生物の遺伝子（DNA）は、ヒストンと呼ばれるタンパク質に巻き付いてクロマチンと呼ばれる構造をとっています。生物は必要な時期に、必要な場所で遺伝子のスイッチをオンにして情報を読み込み（転写）、タンパク質を合成して生命活動を維持しています。

この遺伝子スイッチングを制御しているメカニズムの一つとして、ヒストンタンパク質の化学修飾や、互いに類似しているが構成しているアミノ酸配列が異なるヒストンバリエントの取り込みが知られています。ヒストンバリエント H3.3 は、転写が活性化している遺伝子上に取り込まれ、細胞分裂を通して維持されることから、転写の記憶に関与していると考えられています。細胞が刺激を受けた際にもヒストンタンパク質の化学修飾やヒストンバリエントはその状態を変化させることが知られていましたが、多細胞生物におけるそれらの制御メカニズムについてはほとんど研究が進んでいませんでした。

インターフェロンにはI型インターフェロン (IFN- α/β) とII型インターフェロン (IFN- γ) が存在し、様々な細胞でインターフェロンに応答する遺伝子 (ISG) を転写して抗菌・抗ウイルス活性を促進します。米国国立衛生研究所の尾里博士らの研究グループは、以前からインターフェロン経路における H3.3 の機能を解析してきました。これまでに、インターフェロン刺激に応答してインターフェロン応答遺伝子の転写が誘導される際に、遺伝子上に H3.3 が取り込まれることを見出しています。

【研究手法・研究成果】

線維芽細胞にインターフェロン β 刺激を行った後、24 時間後に再びインターフェロン β で刺激した場合、インターフェロン応答遺伝子の発現が1 回目に比べて素早く・強力に誘導される興味深い現象 (インターフェロンメモリー) を見出しました。この発見は、インターフェロンメモリーが細胞のウイルス感染に対する防御反応を増強させ、自然免疫応答に「記憶 (Transcriptional Memory)」を引きおこすという極めて画期的なものです。同様のインターフェロンメモリーは骨髄由来マクロファージをインターフェロン γ で刺激した際にも見られることがわかりました。

さらに、インターフェロンメモリーを示す遺伝子と示さない遺伝子を RNA-seq^{*6} 解析により同定し、インターフェロンメモリーを示す遺伝子上に転写を担う RNA ポリメラーゼ II や転写因子が素早く結合することを見出しました。また、ChIP-seq^{*7} 解析と H3.3 ノックダウン^{*8} により、このインターフェロンメモリーにはヒストンバリエント H3.3 の取り込みが必須であることを明らかにしました。以上の結果より、インターフェロン刺激により哺乳類の細胞にシグナル依存的な転写記憶が形成されることがわかり、その制御メカニズムが初めて明らかとなりました (図1)。

【今後への期待】

今回の成果により、これまでその存在が示唆されていたものの、その制御メカニズムは不明であった"自然免疫における記憶"について、ヒストンバリエント H3.3 を介したインターフェロンにおける転写記憶により、その一部が制御されていることが明らかとなりました。これらの成果は、難病・がん等の疾患に対するインターフェロンを用いた新しい治療法の開発や、自然免疫記憶を利用した効率的なワクチン開発への展開が期待できます。

論文情報

論文名	Interferon Stimulation Creates Chromatin Marks and Establishes Transcriptional Memory (インターフェロン刺激により形成されるクロマチン修飾により転写記憶が制御される)
著者名	鎌田瑠泉 ^{1,2} , Wenjing Yang ³ , Yubo Zhang ³ , Mira C. Patel ² , Yanqin Yang ³ , 應田涼太 ² , Anup Dey ² , 若林良之 ³ , 坂口和靖 ¹ , 藤田尚志 ⁴ , 田村智彦 ⁵ , Jun Zhu ³ , 尾里啓子 ² (¹ 北海道大学大学院理学研究院, ² NICHD, 米国国立衛生研究所, ³ NHLBI, 米国国立衛生研究所, ⁴ 京都大学, ⁵ 横浜市立大学)
雑誌名	Proceedings of the National Academy of Sciences (米国科学アカデミー紀要)
DOI	10.1073/pnas.1720930115
公表日	米国東部時間 2018 年 9 月 10 日 (月) (オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院理学研究院 助教 鎌田瑠泉 (かまだるい)

T E L 011-706-2721 F A X 011-706-4683 メール kamadar@sci.hokudai.ac.jp

北海道大学大学院理学研究院 教授 坂口和靖 (さかぐちかずやす)

T E L 011-706-2698 F A X 011-706-4683 メール kazuyasu@sci.hokudai.ac.jp

U R L https://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~biochem/

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【参考図】

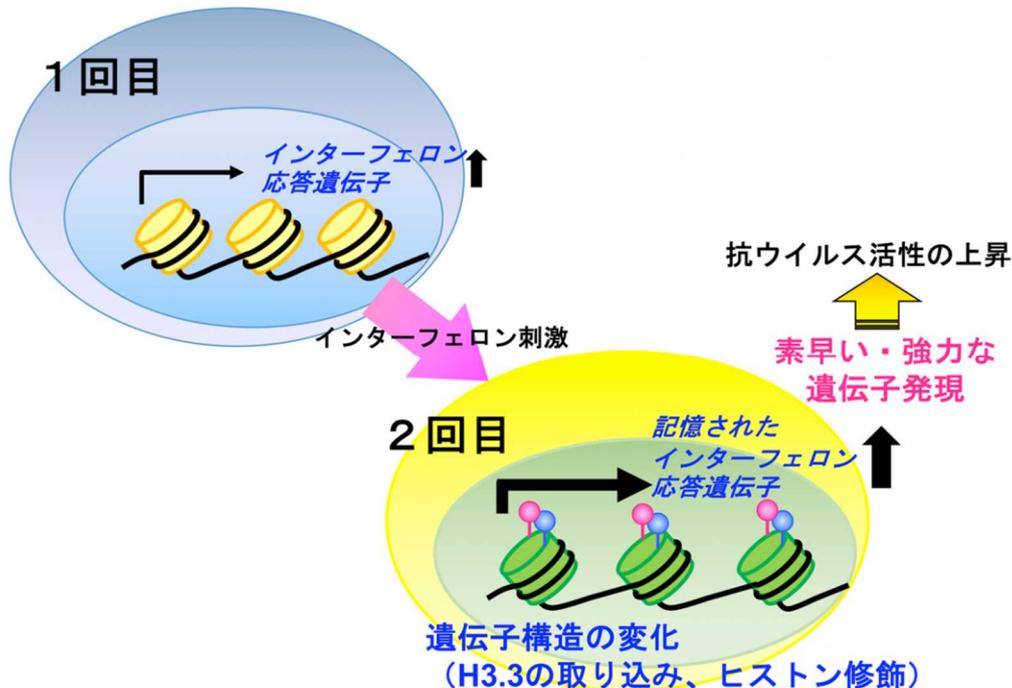


図1 インターフェロン経路における転写記憶の制御メカニズム

インターフェロン刺激に反応して遺伝子上にヒストンバリエント H3.3 が取り込まれ、2回目の刺激ではインターフェロン応答遺伝子の発現が素早くかつ強力に誘導されることが明らかになった。

【用語解説】

- *1 インターフェロン … 生体が病原体に感染した際に、細胞が反応して分泌するタンパク質のこと。ウイルス増殖を抑制する効果や、免疫反応を調節する効果を持っている。
- *2 自然免疫と獲得免疫 … ヒトの免疫系には、先天的に備わっている自然免疫と、後天的に外来異物の刺激によって形成される獲得免疫が存在する。これまで、獲得免疫は記憶能力を有する一方で、自然免疫にはそのような記憶はないとされていた。
- *3 転写 … 遺伝子 (DNA) に保存された遺伝子情報から転写産物 (RNA) を合成すること。転写された RNA からタンパク質が合成され、機能を発揮する。
- *4 RNA ポリメラーゼ II … DNA から RNA を合成する酵素。
- *5 転写因子 … DNA に特異的に結合し、DNA から RNA を合成 (転写) する過程を促進、あるいは抑制するタンパク質。
- *6 RNA-seq … 細胞などのサンプル中に存在する RNA の配列を網羅的に解読し、発現量を計ったり新しい転写配列を発見したりすることができる手法。
- *7 ChIP-seq … ゲノム中の遺伝子上の転写因子の結合やヒストンの修飾状態を解析する手法。
- *8 ノックダウン … 遺伝子 DNA そのものは破壊せず、特定のタンパク質発現を抑制する方法。