



PRESS RELEASE (2024/03/21)

細胞分化で遺伝子が正確に働くための新たな仕組みを初解明

—がん研究や幹細胞研究、再生医療など広い分野での貢献に期待—

ポイント

- ① 細胞が分化する際、必要な遺伝子が正確に活性化されるための仕組み（エピゲノム制御※1))は複雑で、その解明が望まれています。
- ② ゲノムが巻き付くヒストンタンパク質※2)の化学修飾の新たな機序を明らかにし、そうしたヒストン修飾による遺伝子制御のメカニズムの一端を解明しました。
- ③ エピゲノム制御機構の基礎的な知見を新たにするものであり、発生や幹細胞研究、再生医療など広い分野への貢献が期待されます。

概要

我々哺乳類などの生物は、受精卵から ES 細胞などの幹細胞に始まり、多種多様な細胞種で構成されていますが、そうした全く異なる細胞種を形作るためには、緻密な遺伝子制御が必要です。そうした遺伝子の活性のオン・オフを制御する仕組み（エピゲノム制御）に、エンハンサー※3)という遺伝子とは別のゲノム領域による遺伝子制御機構があります。そうしたエンハンサー領域には、ヒストンの H3K4me1 という修飾が観察されることがよく知られていますが、その機能的役割やその修飾が付加される機序の多くが未解明なままでした。

九州大学生体防御医学研究所の久保直樹特任講師と同大学生体防御医学研究所・高等研究院の佐々木裕之特任教授・特別主幹教授、および米国 University of California, San Diego の Bing Ren 教授らの研究グループは、代表的なエピゲノム修飾の一つである、ヒストン H3K4me1 修飾が付加される新たな機序と、その遺伝子発現制御における機能的役割を明らかにしました。精緻な遺伝子制御には、ゲノム上のエンハンサー領域の関与が重要とされていますが、同領域に観察されるヒストン H3K4me1 修飾の遺伝子制御における機能やその詳細な修飾機序は長らく不明でした。同研究グループは、H3K4me1 修飾を付加することで知られる KMT2C/D の機能欠損 ES 細胞を用いて、ゲノムの各エンハンサー領域と遺伝子が織りなすゲノム 3 次元構造の詳細を解析し、遠位のエンハンサーが遺伝子の活性に及ぼす影響の変化を観察しました。まず機能欠損細胞では、予想に反して、H3K4me1 修飾の集積レベルがあまり変わらない KMT2C/D 非依存的なエンハンサー領域が数多く存在し、一方で、ES 細胞から神経前駆細胞に分化させた場合、分化過程で新たに形成されるエンハンサー領域の H3K4me1 修飾は強く阻害されていました。そしてそうした H3K4me1 修飾の消失に伴い、エンハンサーと遺伝子のゲノム 3 次元的近接も無くなっていることが新たに確認されました。さらに上述の、予想に反して多く存在していた KMT2C/D 非依存的な H3K4me1 修飾は、果たして何によって修飾されているのかという新たな疑問に対し、同研究グループは、通常他の種類の修飾 (H3K4me3) を行うことで知られていた KMT2B タンパク質に着目し、KMT2B が KMT2C/D 非依存的な H3K4me1 修飾に寄与し、かつエンハンサーとして遺伝子の活性化を手助けしていることを世界で初めて明らかにしました。

今回の発見は、細胞分化過程で遺伝子がどのように制御されるのかという、エピゲノム制御機構の基礎的な知見を新たにするものであり、将来的に発生や幹細胞研究、再生医療など広い分野での貢献が期待されます。本研究成果は米国の雑誌「Molecular Cell」に 2024 年 3 月 21 日 (木) 午前 1 時 (日本時間) に掲載されました。

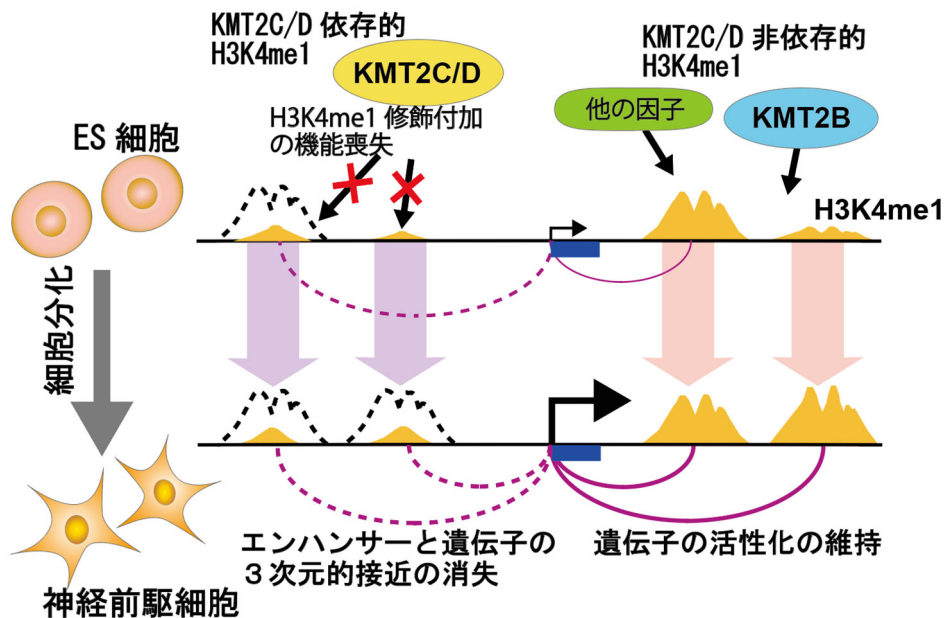


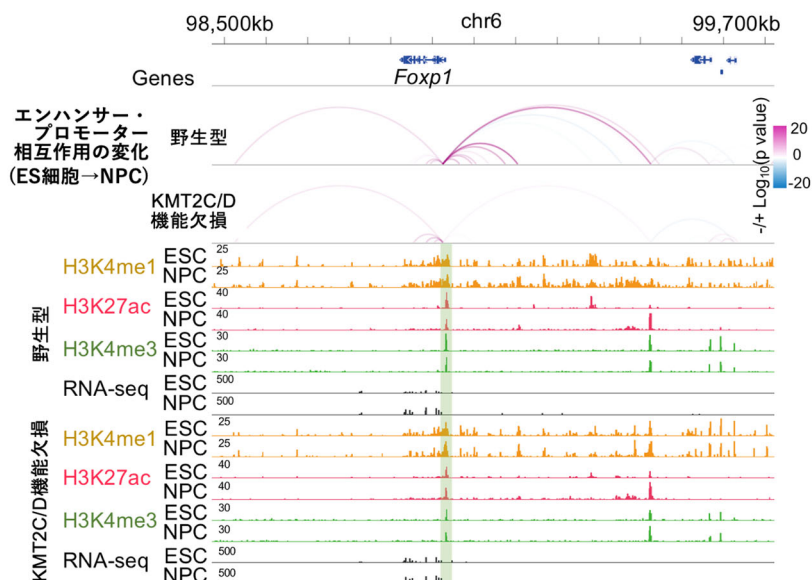
図) KMT2C/D に拠らない新たな H3K4me1 修飾と遺伝子活性化機序

【研究の背景と経緯】

我々のような生物個体が持つ多種多様な細胞種の形成は、タンパク質をコードする各遺伝子を、それぞれ適切な量だけ読み込むことから始まります。一方でゲノムのほとんどがそうしたタンパク質をコードする遺伝子以外の領域で占められており、そこにはエンハンサーという、遺伝子を的確に活性化させる働きを持つ領域が数多く散りばめられています。エンハンサーはゲノムの座標上は遺伝子と遠く離れていても、3次元空間的に遺伝子に近づき、活性化させ、その遺伝子由来のタンパク質産生をコントロールします。このようにエンハンサーの働きは、あらゆる細胞の精密な遺伝子制御に必須の因子ですが、そうしたエンハンサー領域に必ずと言っていいほど伴って観察されるヒストン H3K4me1 修飾については、エンハンサー領域を示す代表的なマーカーとしてエピゲノム研究の重要な観察対象となっているにも関わらず、その遺伝子制御における機能や、その修飾付加の詳細な機序など、不明な点が数多く残っていました。

【研究の内容と成果】

同研究グループは、H3K4me1 修飾を付加することで知られる KMT2C/D タンパク質の機能欠損 ES 細胞を用いて、H3K4me1 修飾が消失した場合の影響を、ゲノムの詳細な 3次元構造解析を含め、様々な角度で解析を行いました。するとそうした機能欠損細胞では、予想に反して、H3K4me1 修飾の集積レベルがあまり変わらない KMT2C/D 非依存的なエンハンサー領域が数多く存在し、一方で、ES 細胞から神経前駆細胞に分化させた場合、分化過程で新たに形成されるエンハンサー領域の H3K4me1 修飾付加は強く阻害されていました。そしてそうした H3K4me1 修飾の消失に伴い、エンハンサーと遺伝子の空間的相互作用も消失していることが新たに確認されました (図 1)。しかし上述の、予想に反して多く存在していた KMT2C/D 非依存的な H3K4me1 修飾は、代わりに何によって修飾されているのかという疑問が新たに浮上します。そこで同研究グループは、通常他の種類の修飾 (H3K4me3) を行うことで知られていた KMT2B タンパク質に着目し、同タンパク質をさらに欠損させることで、KMT2B が KMT2C/D 非依存的な H3K4me1 修飾に寄与し、かつエンハンサーとして遺伝子の活性化を手助けしていることを初めて明らかにしました。



(図1)野生型と KMT2C/D 機能欠損細胞の細胞分化過程におけるエンハンサー・プロモーター相互作用の変化
赤色の弧は ESC から NPC にかけてエンハンサー・プロモーター相互作用の増強を示す。機能欠損細胞では、そうした増強がみられない。

【今後の展開】

本研究で着目された KMT2 ファミリータンパクの遺伝子変異は急性白血病などにみられ、今後こうしたがん研究への貢献が期待されます。また今回の発見は、細胞分化過程で遺伝子がどのように制御されるのかというエピゲノム制御機構の基礎的な知見を新たにするものであり、将来的に発生や幹細胞研究、再生医療など広い分野での貢献も期待されます。

【用語解説】

(※1) エピゲノム制御

ゲノムに対して後天的に付加される情報。その実体は DNA およびそれに結合するヒストンタンパク質への化学修飾で、遺伝子の働きを調節する。

(※2) ヒストンタンパク質(ヒストン修飾)

ヒトやマウスの染色体を構成する主要なタンパク質。これが8分子集まったヒストン八量体に巻き付いた DNA は、細胞核内にコンパクトに収納される。このタンパク質の一部にメチル基などの化学修飾(ヒストン修飾)が施されると、その領域のゲノム領域の働きが活性化されたり、抑制されたりする。

(※3) エンハンサー

ゲノム領域で、特定の遺伝子の活性を座標上で離れていても高める役割を持ち、細胞種特異的な遺伝子発現制御に寄与する。活性型エンハンサー領域には一般的に H3K4me1 や H3K27ac などのヒストン修飾が観察される。

【謝辞】

本研究は、科学研究費新学術領域研究「全能性プログラム」(JP22H04675)、若手研究(JP22K15037)、特別推進研究(JP18H05214)、および NIH の 4D Nucleome Research (1U54DK107977-01)などの支援を受けました。

【論文情報】

掲載誌：Molecular Cell

タイトル：H3K4me1 Facilitates Promoter-Enhancer Interactions and Gene Activation during Embryonic Stem Cell Differentiation

著者名：Naoki Kubo*, Poshen B. Chen, Rong Hu, Zhen Ye, Hiroyuki Sasaki, and Bing Ren*

(*Co-corresponding author)

DOI：10.1016/j.molcel.2024.02.030

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 特任講師 久保 直樹（くぼ なおき）

TEL：092-642-6760

E-mail：naoki.kubo@bioreg.kyushu-u.ac.jp

九州大学 生体防御医学研究所・高等研究院

特任教授・特別主幹教授 佐々木 裕之（ささき ひろゆき）

TEL：092-642-6760

E-mail：hsasaki@bioreg.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp