

文部科学記者会・科学記者会
厚生労働記者会・厚生日比谷クラブ 同時発表

2022年5月25日
横浜市立大学

メディエーター複合体による新規の Pol II 一時停止機構と その遺伝子発現制御における役割を解明

～Pol II の転写スピード調節による新たな遺伝子発現制御機構を発見～

横浜市立大学大学院医学研究科 分子生物学の鈴木秀文助教、阿部竜太共同研究員（研究当時：医学部学生）、高橋秀尚教授の研究グループは、メディエーター複合体*¹のサブユニット MED26 と Little elongation complex (LEC) *²が、2つの核内凝集体*³Histone locus body (HLB) と Cajal body を会合させることで、新規の RNA ポリメラーゼ II (Pol II) の一時停止を引き起こし、ヒストン遺伝子の発現を制御することを明らかにしました（図1）。

本研究成果は、英科学誌 Nature Communications に掲載されました。（日本時間 2022 年 5 月 25 日 18 時）

研究成果のポイント

- メディエーター複合体と核内凝集体による新たな遺伝子発現制御機構が明らかとなった。
- MED26 と LEC が、ヒストン遺伝子の転写の最終段階で Pol II の一時停止を引き起こすことが明らかとなった。
- 腫瘍性疾患の進展に関与するヒストン遺伝子の発現を制御する仕組みの一端が解明された。



図1：Pol II がポリ A 鎖の無いヒストン RNA を正確に産生するために、MED26 と LEC はヒストン遺伝子 (HLB) を転写する Pol II を Cajal body に“ピットイン”させる

メディエーター複合体のサブユニット MED26 と LEC は、核内凝集体 Histone locus body (HLB) に Cajal body を会合させることで、HLB 内にあるヒストン遺伝子の転写の最終段階で Pol II を一時停止させ、適切なポリ A 鎖（ポリアデニル鎖）の無いヒストン RNA の産生に働く。

研究背景

DNA からなる遺伝子の情報は、転写と呼ばれるプロセスによって RNA に変換され、さらに RNA の情報は翻訳のプロセスによってタンパク質に変換されて遺伝子は機能を発現（発揮）します。この流れを遺伝子発現と呼びますが、遺伝子発現の制御機構の破綻は、がんや神経変性疾患などの様々な疾患発症の重要な要因となります。遺伝子発現制御で中心的な役割を果たす“転写”では、さまざまな転写調節因子の働きによって RNA 合成酵素の RNA ポリメラーゼ II (Pol II) が遺伝子領域に呼び込まれ、RNA 合成が開始（転写開始）されます。転写開始までに遺伝子領域に呼び込まれる Pol II の量が決定されるため、従来はこの過程が遺伝子発現の量を決定する上で最も重要であると考えられてきました。ところが、近年のゲノムワイドな解析により、Pol II は転写開始後に、RNA を 20~50 塩基合成したところで一時停止することがわかり、遺伝子発現の調節で転写開始後の Pol II の転写速度（スピード）調節（転写伸長・転写終結の制御）が重要な役割を果たすことがわかってきました。

これまでに高橋教授の研究グループは、メディエーター複合体と呼ばれる巨大な転写制御複合体が、そのサブユニット MED26 によって、Pol II のスピードを調節する複合体 Super elongation complex (SEC) や Little elongation complex (LEC) をそれぞれ異なる遺伝子領域に呼び込んで、Pol II の転写スピードを制御する仕組みを明らかにしてきました【Takahashi H et al, *Cell* 2011】【Takahashi H et al, *Nat Commun* 2015】。また、Pol II によって合成されるほとんどの RNA は、その末端にポリ A 鎖（ポリアデニル鎖）が付加され、RNA は分解から保護されます。ところが、MED26 と LEC は、複製依存的ヒストン遺伝子*4（ヒストン遺伝子）や small nuclear RNA (snRNA) 遺伝子などの特殊な遺伝子で、ポリ A 鎖が付加されない RNA の産生を促進することがわかりました【Takahashi H et al, *Nat Commun* 2020】。

この時、MED26 と LEC が転写の最終段階で Pol II の転写スピードを調節し、ポリ A 鎖のない RNA を産生する詳細な機構について明らかとなっていませんでした。また、ヒストン遺伝子と snRNA 遺伝子は、それぞれ細胞の核の中の“場”である核内凝集体 Histone locus body (HLB) と Cajal body (CB) において転写されることがわかっていました。しかも、CB にはヒストン遺伝子の転写スピード調節に関わる因子 (U7 snRNP や NELF など) が集まっており、さらに、CB と HLB はいつも隣り合って会合することがわかっていました。このことから、ヒストン遺伝子を含む HLB に CB が引き寄せられることによって、ヒストン遺伝子の転写スピードが制御される可能性が予想されました (図 2)。

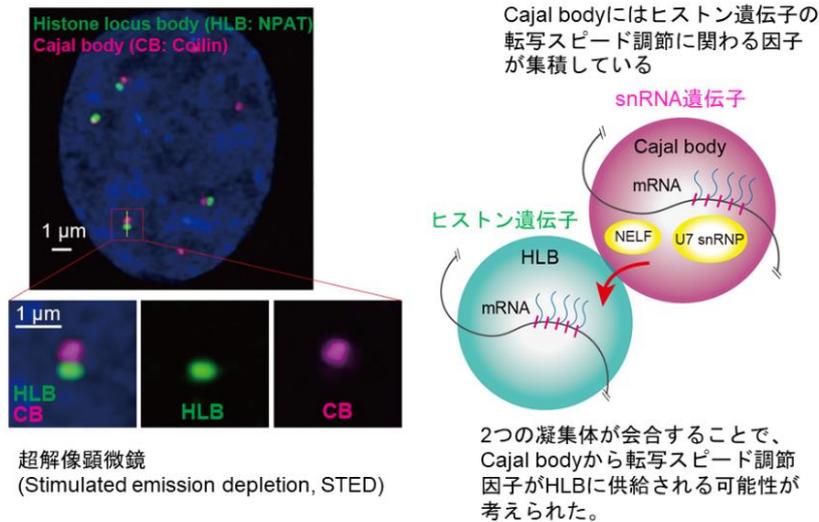


図2：細胞の核内でHLBとCBは会合（隣接）して存在している
CBにはヒストン遺伝子の転写スピード調節に関わる因子（U7 snRNPやNELFなど）が集まっていることから、ヒストン遺伝子を含むHLBにCBが引き寄せられることによって、ヒストン遺伝子の転写スピードが調節される可能性が考えられた。

研究内容

本研究で、MED26を含むメディエーター複合体とLECが、ヒストン遺伝子を含むHLBにCBを引き寄せることで、ヒストン遺伝子の転写の最終段階でPol IIのスピードを制御することが明らかになりました。MED26とLECの相互作用を欠失させ、その協働機能を喪失させた変異型細胞を作製し解析を行ったところ、HLBとCBの会合が著しく低下すると共に、ポリA鎖の付加された異常なヒストンRNAが蓄積することがわかりました（図3）。

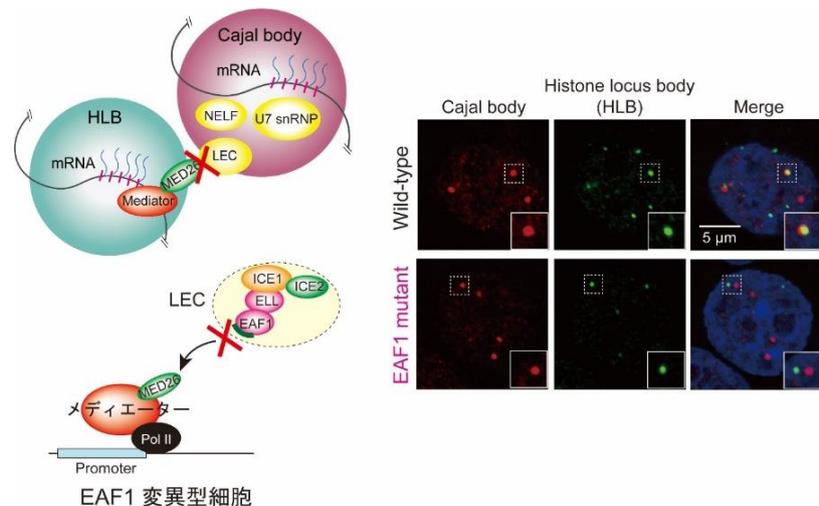


図3：MED26とLECの結合はHLBとCBの会合に必要な
LECのサブユニットであるEAF1を変異させることで、MED26とLECが結合できない（協働できない）変異型細胞を作製した。この変異型細胞では、HLBとCBの共局在化（会合）が顕著に減少した。

このことは、MED26 と LEC が協働して、HLB 内のヒストン遺伝子領域に CB を引き寄せ、ヒストン遺伝子の転写の最終段階で転写スピードを適切に調節することを示唆しています。

本研究グループはヒストン遺伝子の転写の最終段階で、Pol II が一時停止することを発見し、この新規の Pol II の一時停止を“TPP”（TES proximal pausing）と名付けました（図 4）。この TPP には、メディエーター複合体と LEC との協働が必要であり、CB と HLB の会合によって TPP が引き起こされることも明らかとなりました。このように TPP は転写の最終段階でポリ A 鎖の付加を指令する配列の前に Pol II にブレーキをかけることで、RNA にポリ A 鎖が付加されないように適切に調節する「ピットイン」のような役割を果たしていると考えられます。

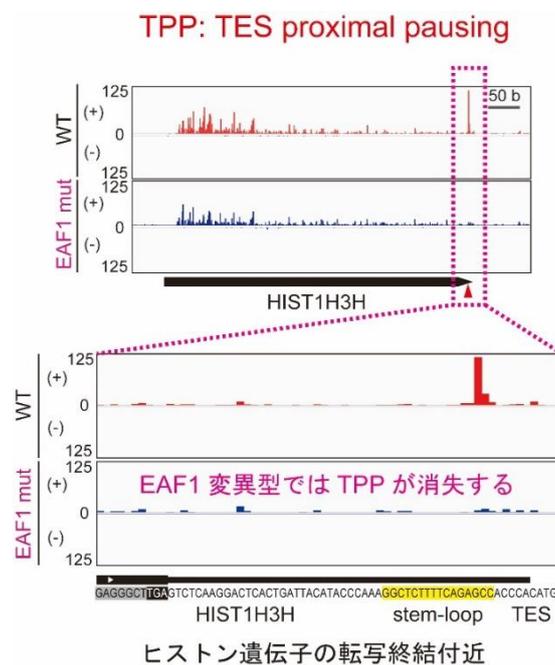


図 4：ヒストン遺伝子における Pol II の新規の一時停止"TPP"

ヒストン遺伝子の転写終結付近で、新規の Pol II の一時停止"TPP"（顕著なピーク）が認められた。MED26 と LEC が協働できない変異型細胞では TPP が消失することから、メディエーター複合体と LEC の協働によって TPP が引き起こされることが示唆された。

このように MED26 を含むメディエーター複合体と LEC は、HLB に CB を会合させることでヒストン遺伝子の転写の最終段階で Pol II にブレーキをかけ、ポリ A 鎖の無い RNA を適切に産生することが明らかとなりました（図 5）。

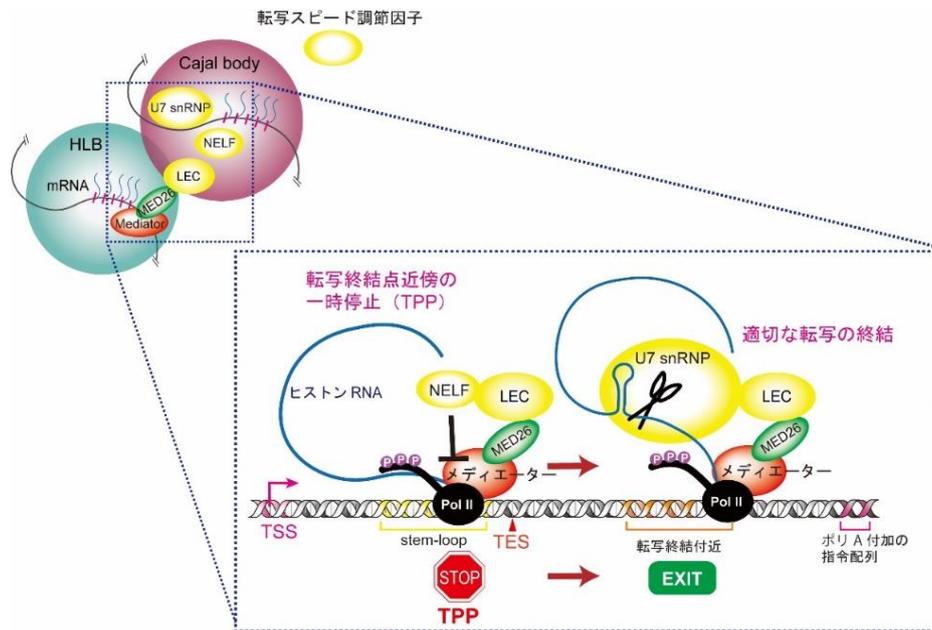


図5：メディエーター複合体と核内凝集体による転写終結制御のモデル
 メディエーター複合体とLECの協働によってHLBとCBが共局在化（会合）することでTPPが誘導され、ヒストン遺伝子の適切な転写終結が制御されている。

今後の展開

遺伝子の転写終結の分子機構には未解明な部分が多く残されています。今回の研究で、転写終結に参与する Pol II の新たな一時停止機構が明らかとなったことにより、転写終結の制御機構のさらなる解明につながることを期待されます。また、MED26 と LEC が標的とする複製依存性ヒストン遺伝子や snRNA 遺伝子の発現制御機構は、腫瘍性疾患や知能障害、さらには神経変性疾患などの疾患とも深く関連しているため、本研究が疾患発症メカニズムの解明につながることも期待されます。

研究費

本研究は、文部科学省科学研究費補助金（高橋秀尚：17K19578, 18H02378, 19K22401, 21H05159, 21H02405, 21K19356、鈴木秀文：2020K15718）の研究費、ゲノム支援(221S0002)・先進ゲノム支援(16H06279)による支援、武田科学振興財団、寿原記念財団、高松宮妃癌研究基金、日本白血病研究基金、金原一郎記念医学医療振興財団、小野がん研究助成基金、小林がん学術振興会、MSD 生命科学財団、内藤記念科学振興財団、上原記念生命科学財団、東京生化学研究会、中谷医工計測技術振興財団、横浜総合医学振興財団による助成金により行われました。

論文情報

タイトル： The 3' Pol II pausing at replication-dependent histone genes is regulated by Mediator through Cajal bodies' association with histone locus bodies

著者： Hidefumi Suzuki[†], Ryota Abe[†], Miho Shimada, Tomonori Hirose, Hiroko Hirose, Keisuke Noguchi, Yoko Ike, Nanami Yasui, Kazuki Furugori, Yuki Yamaguchi, Atsushi Toyoda, Yutaka Suzuki, Tatsuro Yamamoto, Noriko Saitoh, Shigeo Sato, Chieri Tomomori-Sato, Ronald C. Conaway, Joan W. Conaway, Hidehisa Takahashi*

掲載雑誌： Nature Communications

DOI： 10.1038/s41467-022-30632-w.



横浜市立大学は、
様々な取り組みを
通じてSDGsの達成
を目指します。



用語説明

*1 メディエーター複合体：

31 種類のサブユニットからなる巨大な転写制御複合体。さまざまな調節因子と相互作用することで、遺伝子発現の制御に重要な役割を果たす。

*2 Little elongation complex (LEC)：

ICE1、ICE2、ZC3H8、ELL、EAF1 からなる転写伸長因子複合体。snRNA とヒストン遺伝子の転写制御に働くことがわかっているが、LEC の転写制御機構については未だに不明な点が多い。

*3 核内凝集体：

核内には CB や HLB をはじめとした様々な凝集体が存在しており、それぞれが異なる機序で遺伝子発現制御に役割を果たしていると考えられている。近年の研究から、多数のタンパク質分子に加えて、様々な RNA 分子が核内凝集体を構成していることがわかってきている。

*4 複製依存的ヒストン遺伝子：

DNA はヌクレオソームに巻きつくことで核内にコンパクトに収納されている。ヒストン遺伝子は、ヌクレオソームを構成するヒストンタンパク質をコードする遺伝子である。ヒトでは 1 番染色体と 6 番染色体に合わせて 50 個以上のヒストン遺伝子が並ぶ遺伝子クラスターを形成しており、細胞周期の複製期 (S 期) に特異的に転写・翻訳される。

参考文献など

本研究は、横浜市立大学大学院医学研究科 分子生物学の阿部 竜太共同研究員（研究当時：医学部学生）、嶋田 美穂客員講師、廣瀬 智威講師、廣瀬 博子氏、野口 慶介氏、池 陽子氏、安井 七海氏、古郡 華月氏、東京工業大学・生命理工学院の山口 雄輝教授、国立遺伝学研究所・比較ゲノム解析研究室の豊田 敦特任教授、東京大学大学院新領域創成科学研究科・メディカル情報生命専攻生命システム観測分野の鈴木 穰教授、がん研究会がん研究所・がん生物部の山本 達郎研究員、斉藤 典子部長、ストワーズ医学研究所の佐藤 チェリ博士、佐藤 茂生博士、Ronald Conaway 教授、Joan Conaway 教授のご協力を得て行われました。