

MATII を介したヒストンメチル化とクロマチン構造の調節機構

“MATII-dependent alterations in histone methylation and chromatin architecture”

加藤 恭丈¹、解良 洋平^{1,2}、太田 嶺人¹、五十嵐 和彦¹

(¹東北大学大学院医学系研究科 生物化学分野、²東北大学大学院歯学研究科 顎口腔矯正学分野)

メチオニン・アデノシル転移酵素(MAT)は、メチオニンを基質として、S-アデノシルメチオニン(SAM)の生合成を触媒する。合成されたSAMはメチル基転移酵素の基質として利用され、そのメチル基はDNA中のシトシンやヒストンテイルのリジン残基などに付加される。これまでに、私達は、MATアイソザイムのMATIIが、細胞核に優位に局在すること、転写因子MafKの転写抑制コファクターとして、ヘムオキシゲナーゼ(HO-1)やフェリチンなどのMafK標的遺伝子の発現を抑制することを明らかにした。このことから、MafKをはじめとする転写因子群により、MATIIがクロマチン上に動員され、局所的にSAMが供給され、その結果、さまざまなメチル基転移酵素が機能し、標的遺伝子周辺のヒストンのメチル化とクロマチン構造が、ダイナミックに変化する可能性が示唆される。そこで私達は、MATIIが核内で局所的に、特定のメチル基転移酵素と結合して、クロマチン構造を制御する可能性の検討を試みた。マウス胎児繊維芽由来の不死化細胞(iMEF)を用いて、MATII特異的なsiRNAにより発現を減弱(MATIIノックダウン)させたところ、ヒストンH3K4およびK9のトリメチル化が減弱していた。また、マウス肝癌由来Hepa1細胞の場合、これらのトリメチル化だけではなく、モノやジメチル化も減弱していた。さらに、MATIIノックダウンした両細胞において、ヒストンH3K27のトリメチル化とヒストンH2AK119のコピキチン化も減弱していた。そこで、MATIIノックダウンHepa1細胞を用いて、ゲノム上の繰り返し配列やレトロトランスポゾン遺伝子領域の転写量を測定したところ、これらの領域上の転写量は、コントロール細胞と比較して増加していた。レトロトランスポゾン遺伝子LINE L1のCpG配列のメチル化は、MATIIノックダウンによって、コントロール細胞と比較して減少していた。私達は、MATIIと相互作用する因子群の同定をおこない、ヒストンH3K4およびK9に特異的なメチル基転移酵素や、ポリコーム抑制複合体(PRC1)がMATIIと相互作用することを明らかにした。これらのことから、MATIIは特異的なヒストンメチル基転移酵素やポリコーム因子群と共役して、ヒストンテイルやDNAのメチル化をグローバルに制御し、その結果、クロマチン構造を制御する可能性が示唆される。