

世代を超えたヒストン修飾の維持と、線虫生殖系列の発生におけるその役割

古橋 寛史¹、高崎 輝恒²、Andreas Rechsteiner²、木村 宏³、Susan Strome²、William G. Kelly⁴
(¹東北大・薬、²Dept. of MCD Biol., UCSC、³阪大・生命機能、⁴Biol. Dept., Emory Univ.)

生殖細胞の発生過程において確立されるユニークな転写プログラムはエピジェネティックな機構に依って制御されることが示されており、この機構が生殖系列の永続性に寄与すると考えられている。しかし、その分子基盤については未だ不明な点が多い。我々は、線虫の始原生殖細胞 (PGC) において異常な転写活性化を抑制するエピジェネティック修飾因子を同定した。通常、線虫の PGC である Z2/Z3 細胞において、その誕生と共に一過的に活性型 RNA polymerase II が検出されるが、その後の胚発生過程においては概ね抑制的な転写状態が保たれている。この抑制状態の制御に、ヒストン H3 の 36 番目のリジン残基 (H3K36) をメチル化する因子である MES-4 が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。MES-4 は PGC の増殖、およびその生存維持に必須な因子であり、mes-4 変異体は「孫無し (grandchild-less)」、つまりホモ接合体の子において、その生殖細胞が壊死する為に不妊となる。遺伝学的解析、および H3K36 メチル化パターンのゲノムワイド解析により、MES-4 は生体内において主に、新規メチル化活性ではなく、維持メチル化活性を有しており、生殖系列で転写される遺伝子座において、H3K36 のメチル化を世代を超えて維持していることが示唆された。この MES-4 依存的なヒストン修飾を介した「エピジェネティック記憶」が、PGC における転写状態を世代を超えて制御することで生殖系列の永続性に寄与している可能性が考えられる。