

ヒストン H3K36 メチル化酵素による転写制御と疾患

二村 圭祐、Christine Volgler、 浦 聖恵

(大阪大学大学院・医学系研究科・遺伝子治療学)

ヒストン H3 の 36 番目のリジン残基のジ・トリメチル化 (H3K36me_{2/3}) は、酵母からヒトまで種を越えてゲノムの転写活性化状態と明確な正の相関関係を示し、進行中の転写領域をマークして分布する。酵母では H3K36me は、SRI ドメインを介して RNA ポリメラーゼ II に直接相互作用する Set2 単独によって担われ、異常な転写開始を抑制していることが示されている。一方、マウスやヒトでは、Set2 と SET ドメインに限って相同性が高い Set2 類自体が少なくとも 5 種類存在し、中でも SRI ドメインを含まず、PWWP と PHD ドメインを含んだ 3 種類の NSD ファミリータンパク質は、疾患との結びつきが深い。ヒストン修飾能を含めた分子機能はよく分かっていない。

私達は、ヒト 4 番染色体短腕、テロメア近傍領域の片アレルの欠損によって発症する、口蓋裂や発育不良、精神遅滞の症状を特徴とした 4p-症候群 (Wolf-Hirschhorn syndrome, WHS) が、その欠損領域に含まれる NSD ファミリータンパク質の一つ、Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 (WHSC1, 別名 MMSET, NSD2) 遺伝子の欠損による“ヒストン修飾疾患”ではないかと考え、Whsc1 欠損 ES 細胞および欠損マウスを作成し、さらに再構成クロマチンを用いて Whsc1 の機能解析を開始した。そして、Whsc1 がヌレオソームのヒストン H3K36 特異的なメチル化酵素であり、Whsc1 遺伝子の欠損が転写異常によって心臓形成異常などの正中線に沿った様々な形態異常を引き起こし、4p-症候群の主要な原因遺伝子である事をつきとめた (Nimura and Ura et al. Nature 2009)。Whsc1 は胎仔心臓では心臓形成の要となるホメオボックス転写因子 Nkx2-5 と遺伝子コード領域で協調してターゲット遺伝子の転写制御に関わることが複合体の解析から示された。一方で、ES 細胞では、Whsc1 は Nanog など幹細胞特異的な転写制御因子とともに、核構造体やヒストン脱アセチル化酵素、糖修飾酵素(OGT)さらに RNA 結合タンパク質と複合体を形成している。

以上の結果をふまえて、私達は Whsc1 が、特定の転写制御因子と協調して核構造体上でクロマチン修飾伝達を介して、転写開始から終結・プロセッシングそして核外輸送へと転写反応を多段階に共役させ、mRNA の量と質を精巧に調整 (tuning) する転写制御機構モデルを提唱する。Whsc1 によるヒストン修飾を糸口に、核内の転写ファクトリーの実体を明らかにしたい。