

科学研究費補助金（特別推進研究）公表用資料
〔事後評価用〕

平成17年度採択分

平成20年 3月31日現在

研究課題名（和文）細胞記憶を支えるクロマチンダイナミクス

研究課題名（英文）Chromatin dynamics underlying cellular Memory

研究代表者

広瀬 進 (HIROSE SUSUMU)

国立遺伝学研究所・個体遺伝研究系・特任教授



研究の概要：特定の遺伝子発現パターンが細胞分裂を経て、また分裂後も長期間にわたって維持されることを細胞記憶という。本研究では、分子生物学と遺伝学の両面からのアプローチが可能なショウジョウバエを用いて細胞記憶のメカニズムを解明し、その普遍性をマウスを用いて検証する。

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・分子生物学

キーワード：転写, クロマチン, 細胞記憶

1. 研究開始当初の背景

ショウジョウバエでは (1) Hox 遺伝子発現パターンの維持、(2) position effect variegation (PEV)、(3) X染色体の量的補正などの細胞記憶が知られている。われわれは GAGA 因子-FACT 複合体が (1) と (2) に、また活性クロマチン形成にあずかる超らせん化因子が (3) に関わることを明らかにしてきた。

2. 研究の目的

本研究は、ショウジョウバエを用いて GAGA 因子-FACT 複合体と超らせん化因子に注目して細胞記憶のメカニズムを解明し、その普遍性をマウスを用いて検証することを目的とする。

3. 研究の方法

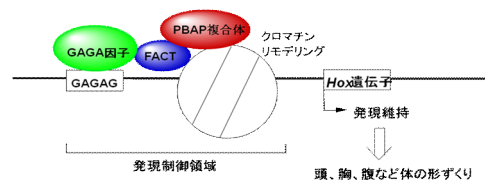
(1) GAGA 因子-FACT 複合体と相互作用するクロマチンリモデリング因子を解析する。

(2) GAGA 因子-FACT 複合体が PEV に果す役割を、ヒストン修飾と交換、クロマチンリモデリングに注目して解析する。(3) Hox 遺伝子発現制御領域における non-coding RNA の転写が細胞記憶に果す役割を解析する。(4) 超らせん化因子が X染色体量的補正に果す役割を解析する。(5) ショウジョウバエを用いて明らかにしたメカニズムの普遍性をマウスを用いて検証する。

4. 研究の主な成果

(1) GAGA 因子-FACT 複合体により誘起されるクロマチンダイナミクスの実態と細胞記憶の分子機構解明：ショウジョウバエのクロマチンリモデリング因子 Brm 複合体には、PBAP と BAP 複合体が存在し、それぞれヒトの PBAF と BAF 複合体に相当する。生化学的および、遺伝学的解析から、GAGA 因子-FACT 複合体が Hox 遺伝子発現制御領域に PBAP 複合体をリクルートしてクロマチンをリモデリングし、Hox 遺伝子の発現を維持する機構を明らかにした。

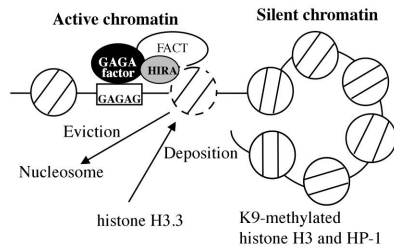
GAGA因子-FACT-PBAP複合体によるHox遺伝子発現維持



(2) GAGA 因子-FACT 複合体が PEV に果す役割：分子生物学的および、遺伝学的解析から、GAGA 因子-FACT 複合体が white 遺伝子下流に結合してクロマチンリモデリングを促進することにより、K9 メチル化ヒストン H3 をバリエーションヒストン H3.3 に置換して除去し、ヘテロクロマチンの侵攻を防いで white 遺伝子の発現を維持するというメカニズムを明らかにした。

[4. 研究の主な成果 (続き)

GAGA 因子-FACT 複合体による遺伝子発現維持



(3) Hox 遺伝子発現制御領域における non-coding RNA の転写が細胞記憶に果たす役割：海外のグループと共同研究を行い、Ubx 遺伝子発現制御領域における non-coding RNA の転写が Ubx 遺伝子の発現を転写干渉により阻害するという画期的な発見をした。

(4) 超らせん化因子が X 染色体量の補正に果たす役割：細胞生物学および、遺伝学的解析から、開かれた活性クロマチンを形成する超らせん化因子とコンパクトな抑制クロマチンを形成する ISWI が拮抗し、両者のバランスによって X 染色体の量的補正が成り立つことを明らかにした。また、ChIP on chip 解析から、超らせん化因子がゲノム内の特定のくり返し配列に局在することが判明した。

(5) ショウジョウバエで明らかにした細胞記憶のメカニズムの普遍性 (マウスを用いた検証)：Ash1 のノックアウトマウスを作製して解析したところ、マウスでも Ash1 は Hox 遺伝子の発現制御に関わることが示唆された。一方、FACT サブユニット SPT16 のノックアウトマウスのホモ個体は胚発生の初期で致死となり、マウスでも FACT が発生に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

5. 得られた成果の世界・日本における位置づけとインパクト

PEV の発見から 3/4 世紀を経てヘテロクロマチンが侵攻する機構は明らかにされたが、それを阻止する機構は不明であった。本研究で、GAGA 因子-FACT 複合体が K9 メチル化ヒストン H3 をバリエーションヒストン H3.3 に置換することにより、ヘテロクロマチンの侵攻を阻止するというメカニズムを解明したことは、国際的に高い評価を受けた。

6. 主な発表論文

(研究代表者は太字、研究分担者には下線)

- (1) Hanai, K., Furuhashi, H., Yamamoto, T., Akasaka, K. and **Hirose, S.** (2008). RSF governs silent chromatin formation via histone H2Av replacement. **PLoS Genetics**, 4(2):e1000011
- (2) Nakayama, T., Nishioka, K., Dong, Y.-X., Shimojima, T. and **Hirose, S.** (2007). *Drosophila* GAGA factor directs histone H3.3 replacement that prevents the heterochromatin spreading. **Genes Dev.** 21, 552-561
- (3) Furuhashi, H., Nakajima, M. and **Hirose, S.** (2006). DNA supercoiling factor contributes to dosage compensation in *Drosophila*. **Development**, 133, 4475-4483
- (4) Petruck, S., Sedkov, Y., Riley, K. M., Hodgson, J., Schwisguth, F., **Hirose, S.**, Jaynes, J. B., Brock, H. W. and Mazo, A. (2006). Transcription of *bx1* non-coding RNAs promoted by Trithorax represses *Ubx* in *cis* by transcriptional interference. **Cell** 127, 1209-1221
- (5) Tan, B. C.-M., Chien, C.-T., **Hirose, S.** and Lee, S.-C. (2006). Functional cooperation between FACT and the MCM helicase complex facilitates initiation of chromatin DNA replication. **EMBO J.**, 25, 3975-3985

ホームページ等

<http://www.nig.ac.jp/katudounews/index-j.html>