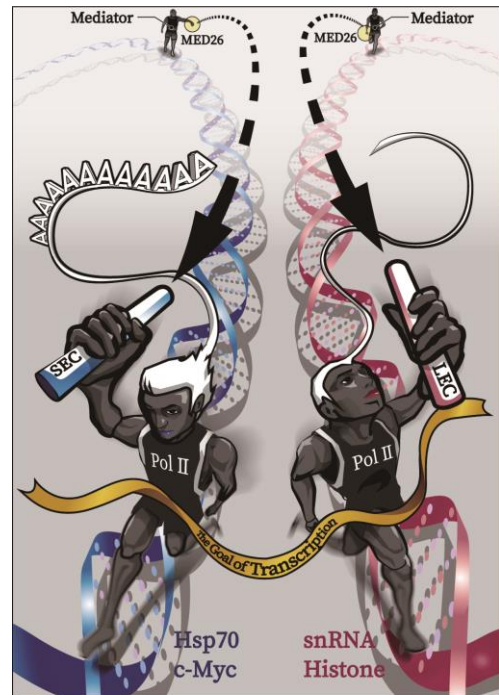


## メディエーター複合体による新たな遺伝子発現制御機構の解明

～『Nature Communications』に掲載（日本時間2月26日午後7時付）～

横浜市立大学大学院医学研究科・分子生物学分野の高橋秀尚教授、北海道大学大学院医学研究院・生理系部門・生化学分野・医化学教室の畠山 鎮次教授、米国ストロース医学研究所の Joan Conaway 教授らの研究グループは、メディエーター複合体<sup>\*1</sup>のサブユニット MED26 が、転写伸長因子複合体 Super elongation complex (SEC) と Little elongation complex (LEC) を異なる遺伝子領域へと呼び寄せ、RNA ポリメラーゼ II<sup>2</sup> (以下 Pol II と呼ぶ) による“ポリ A”のある mRNA と“ポリ A”のない mRNA の合成 (転写) をそれぞれ制御する機構を明らかにし、英科学誌 Nature Communications に発表しました。

近年、メディエーター複合体は腫瘍性疾患や子宮筋腫、知能障害などのさまざまな疾患の発症に関与していることが明らかとなってきました。本研究でメディエーター複合体の新機能が解明されたことから、今後の関連疾患の発症メカニズムの解明も期待されます。



MED26 によって Pol II に手渡されるバトンが SEC か LEC かによって、産生される mRNA のポリ A の有無が決定される

### 研究成果のポイント

- メディエーター複合体の新たな転写終結の制御機構が明らかとなりました。
- MED26 は SEC と LEC を使い分けることによって、それぞれポリ A のある mRNA とポリ A のない mRNA の合成 (転写) を促進することが明らかとなりました。
- メディエーター複合体が関与する腫瘍性疾患などの発症メカニズムの解明が期待されます。

### 研究の背景

DNA からなる遺伝子は、Pol II という酵素によって RNA に情報が写し取られ (転写)、RNA の成熟化を経て、伝令 RNA (messenger RNA: mRNA) が合成されます。さらに mRNA の情報がタンパク質に変換 (翻訳) されることによって、遺伝子は機能を発揮します。

近年、ゲノムワイドな解析によって、非常に多くのヒトの遺伝子で、転写開始直後に Pol II が転写開始点から 20~50 塩基下流で一時停止していることが明らかになり、遺伝子発現の制御において転写開始の後のプロセス (転写伸長、転写終結) が非常に重要な役割を果たしていることがわかってきました。Pol II の一時停止は、原がん遺伝子 *c-Myc* や *Fos*、熱ショック遺伝子 *Hsp70* において最初に発見されました。Pol II の一時停止が解除され Pol II が RNA の合成を再開するためには P-TEFb や ELL/EAF などの転写伸長因子の働きが必要です。これまでに、高橋教授らはメディエーター複合体と呼ばれる 31 種類のタンパク質から構成される転写複合体が、その構成因子の MED26 によって、転写伸長因子

を含む複合体“Super elongation complex (SEC)”を *c-Myc* や *Hsp70* などの遺伝子領域に呼び寄せ、それらの遺伝子の転写伸長を促進することを明らかにしました【Takahashi H, et al. *Cell* 2011】。さらに、高橋教授らは MED26 に結合するもう一つの転写伸長因子複合体“Little elongation complex (LEC)”も同定し、MED26 が LEC を核内低分子 RNA (small nuclear RNA: snRNA) などの遺伝子領域に呼び寄せ、転写伸長を促進することを明らかにしました【Takahashi H, et al. *Nat Commun* 2015】。

このように、高橋教授らはメディエーター複合体のサブユニット MED26 が、2 つの異なる転写伸長因子複合体“Super elongation complex” (SEC) と“Little elongation complex” (LEC) を、それぞれ異なる遺伝子領域に呼び寄せることによって、それらの遺伝子の転写伸長を促進することを解明してきました。しかし、なぜ MED26 が SEC と LEC を使い分け、遺伝子発現を制御するのかに関して、その機能的な意義に関しては不明でした。

## 研究の内容

MED26 による SEC と LEC の使い分けの細胞機能における意義を追求すべく、さらなる解析を行ったところ、MED26 は LEC を核内低分子 RNA 遺伝子だけではなく、複製依存性ヒストン遺伝子<sup>3</sup>領域にも呼び寄せることがわかりました。ここで、Pol II によって合成されるほとんどの mRNA の末端には“ポリ A” (ポリアデニル基) という配列が付加され (ポリアデニル化)、ポリ A は mRNA を安定化する役割を果たすことが知られています。興味深いことに、SEC が呼び寄せられる *c-Myc* 遺伝子や *Hsp70* 遺伝子からは、Pol II によってポリ A がある mRNA が産生されますが、LEC が呼び寄せられる複製依存性ヒストン遺伝子や核内低分子 RNA 遺伝子からは、ポリ A のない mRNA が産生されることがわかりました。このことから、MED26 は LEC を核内低分子 RNA 遺伝子や複製依存性ヒストン遺伝子領域に呼び寄せることによって、ポリ A のない mRNA の産生に関わっている可能性が浮上しました。

詳細な解析を行ったところ、MED26 によって呼び寄せられた LEC は、核内低分子 RNA 遺伝子や複製依存性ヒストン遺伝子の転写終結領域において、転写終結を促進するような DSIF/NELF 複合体や Cap-binding (CBCA) 複合体を呼び寄せ、ポリ A 付加シグナル<sup>4</sup>の前に転写を終結させることがわかりました。さらに LEC は、Integrator 複合体や Heat labile factor (HLF) 複合体を呼び寄せ、複製依存性ヒストン遺伝子や核内低分子 RNA 遺伝子の RNA の 3' 末端部分を切断し、ポリ A のない mRNA の産生を促進することがわかりました (図参照)。

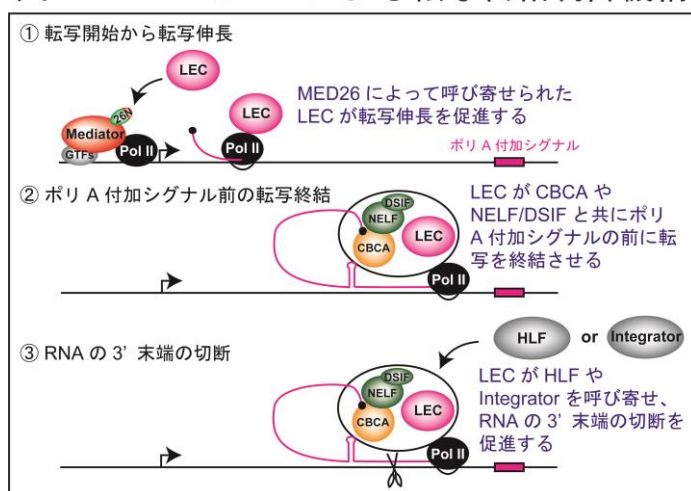
これらの結果より、MED26 は SEC と LEC を使い分けることによって、それぞれポリ A のある mRNA とポリ A のない mRNA の合成を促進することが明らかとなりました。

## 今後の展開

興味深いことに、複製依存性ヒストン遺伝子の mRNA にポリ A が付加されてしまうと、細胞周期の DNA 複製期以降も mRNA が安定してしまい、ヒストンタンパク質が過剰に産生され、染色体の不安定性や腫瘍性疾患発症の引き金となることが明らかとなってきました。このようなことから、MED26 と LEC によるポリ A 付加の抑制機構の解明は、腫瘍性疾患の発症メカニズムのさらなる解明につながることを期待されます。

さらに、近年メディエーター複合体は腫瘍性疾患に加えて、子宮筋腫、知能障害、遺伝性疾患などのさまざまな疾患の発症メカニズムに関連していることがわかってきています。本研究によってメディエーター複合体の新たな転写制御機構が明らかとなり、今後、メディエーター複合体が関連する疾患の発症メカニズムの解明も期待されます。

図：MED26とLECによる転写終結制御機構



## 用語説明

### \*1 メディエーター複合体

メディエーター複合体は 31 種類のコンポーネントから構成されるタンパク質複合体で、RNA ポリメラーゼ II による転写の補助因子として重要な役割を果たします。

### \*2 RNA ポリメラーゼ II

遺伝子 (DNA) の情報を基に RNA を合成する酵素で、Pol II と呼ばれる。タンパク質をコードする全ての遺伝子とタンパク質をコードしない non-coding RNA 遺伝子も Pol II によって転写され、mRNA が合成されます。

### \*3 複製依存性ヒストン遺伝子

複製依存性ヒストン遺伝子は、細胞周期の複製期に転写・翻訳され、ヒストンタンパク質が産生されます。ヒストンタンパク質は DNA を細胞核内に染色体としてコンパクトに収納させる役割を果たします。

### \*4 ポリ A 付加シグナル

mRNA の末端に起こるポリ A 付加は、ポリ A 付加シグナル (代表的なポリ A 付加シグナルは AAUAAA 配列) から 10~30 塩基下流において生じます。

※本研究は、『Nature Communications 誌』に掲載されました。(英国時間 2 月 26 日午前 10 時付：日本時間 2 月 26 日午後 7 時付オンライン)

## 掲載論文

### **The role of Mediator and Little Elongation Complex in transcription termination**

\*Takahashi H, Ranjan A, Chen S, Suzuki H, Shibata M, Hirose T, Hirose H, Sasaki K, Abe R, Chen K, He Y, Zhang Y, Takigawa I, Tsukiyama T, Watanabe M, Fujii S, Iida M, Yamamoto J, Yamaguchi Y, Suzuki Y, Matsumoto M, Nakayama I. K, Washburn P. M, Saraf A, Florens L, Sato S, Tomomori-Sato C, Conaway C.R, \*Conaway W.J, \*Hatakeyama S.

**Nature Communications**, DOI:10.1038/s41467-020-14849-1

※本研究は、文部科学省科学研究費補助金 (高橋秀尚：15H04701, 16H06279, 17K19578, 18H02378, 19K22401) 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、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。

※本研究は、横浜市立大学大学院医学研究科 分子生物学 鈴木 秀文助教、廣瀬 智威講師、廣瀬 博子氏、佐々木 和教助教、阿部 竜太氏、ストワーズ医学研究所の Amol Ranjan 博士、Shiyuan Chen 博士、Kai Chen 博士、Yanfeng He 博士、Ying Zhang 博士、Michael Washburn 教授、Anita Saraf 博士、Laurence Florens 博士、佐藤 茂生博士、佐藤 チェリ博士、Ronald Conaway 教授、京都大学大学院医学研究科・附属ゲノム医学センターの柴田 美音氏、北海道大学大学院医学研究院・生化学分野・医化学教室の築山 忠維助教、渡部 昌講師、九州工業大学・情報工学研究院の藤井 聡助教、飯田 緑博士、東京工業大学・生命理工学院の山口 雄輝教授、山本 淳一助教、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、北海道大学・化学反応創成研究拠点の瀧川 一学准教授、新潟大学・医歯学系・分子遺伝学分野の松本 雅記教授、九州大学生体防御医学研究所・分子医科学分野の中山 敬一教授のご協力を得て行われました。

お問い合わせ先

YCU  
横浜市立大学

(研究内容に関するお問い合わせ)

横浜市立大学大学院医学研究科 分子生物学 教授 高橋 秀尚

TEL : 045-787-2596 E-mail : [hide0213@yokohama-cu.ac.jp](mailto:hide0213@yokohama-cu.ac.jp)

(取材対応窓口、資料請求など)

横浜市立大学研究企画・産学連携推進課長 渡邊 誠

TEL : 045-787-2510 E-Mail : [kenkyupr@yokohama-cu.ac.jp](mailto:kenkyupr@yokohama-cu.ac.jp)



北海道大学  
HOKKAIDO UNIVERSITY

(研究内容に関するお問い合わせ)

北海道大学大学院医学研究院 生理系部門 生化学分野 医化学教室 教授 畠山 鎮次

TEL : 011-706-5047 E-mail : [hatas@med.hokudai.ac.jp](mailto:hatas@med.hokudai.ac.jp)

(配信)

北海道大学総務企画部広報課

TEL : 011-706-2610 E-mail : [jp-press@general.hokudai.ac.jp](mailto:jp-press@general.hokudai.ac.jp)