

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出
2. 研究開発課題名：エピジェネティクスによるエンハンサー動態制御メカニズムの解明と細胞機能制御への応用
3. 研究開発代表者：古関 明彦（国立研究開発法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター グループディレクター）
4. 研究開発の成果

エピジェネティック因子であるポリコム群に依存的なエンハンサーリクルートメントのメカニズムの解析を行ってきた。PCGF1 と KDM2B のコンディショナルノックアウト ES 細胞を用いて、ES 細胞から胚様体に分化する際に PCGF1 あるいは KDM2B に依存して発現抑制がおこる発生・分化関連遺伝子群を同定することに成功した。正常 ES 細胞を分化させると、これらの遺伝子群には誘導的に PRC1 がリクルートされてくることを明らかにし、このリクルートメントが PCGF1 と KDM2B のコンディショナルノックアウト ES 細胞ではおこらなくなることを明らかにした。このことは、誘導的な発現抑制が起こる際に、PCGF1-PRC1 複合体が先導的な役割をはたすことを明らかにするものである。また、これらの変異細胞では、Meis2 の活性化も十分に起こらなくなるが明らかになった。すなわち、PCGF1-PRC1 複合体は、ポリコム群標的遺伝子の発現状態が誘導的に変化する際に必要な要素であることが示唆された。

Meis2 が中脳において発現誘導される際に、プロモーター、中脳特異的エンハンサー、RBS の 3 領域が PRC1 依存的に一過性に会合し、発現活性化に伴い RBS の解離とプロモーターからの RING1B の解離がほぼ同時に起こることを明らかにしてきた。この過程における PCGF1-PRC1 の役割を明らかにするために、KDM2B を誘導的にノックアウトした。その結果、3 領域の会合はおこるが、RBS の解離がおこらないことが示された。このことは、PCGF1-PRC1 は、エンハンサーによるポリコム群のエピクションに寄与するものである可能性を示唆した。