

機関番号：14301

研究種目：特定領域研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20062005

研究課題名（和文）：ヒストンメチル化ダイナミクスの制御と生殖系列での機能

研究課題名（英文）：Regulation and function of histone methylation dynamics in germ-lineage cells

研究代表者：眞貝 洋一（しんかい よういち）

京都大学・ウイルス研究所・教授

研究者番号：20211972

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学、発生生物学

キーワード：エピジェネティクス、ヒストン、メチル化、脱メチル化、生殖細胞

1. 研究計画の概要

どのようにしてヒストンのエピジェネティック情報のダイナミクスが制御されているのか、そしてその制御が生命機能にどのようなインパクトを持つのかを解き明かす。そのために、生殖系列細胞の分化・増殖をモデル系として、ヒストンメチル化修飾の役割とその制御の分子基盤を解明する。

2. 研究の進捗状況

最も進捗した研究は、30 年来の謎であった胚性腫瘍細胞や胚性幹 (embryonic stem:ES) 細胞などのような発生初期の胚から樹立された細胞株で観察される、DNA のメチル化に非依存的な、特別なプロウイルスの発現抑制にヒストンリジンメチル化酵素 ESET が重要な役割を持つことを明らかにした。

ESET はヒストンの特異的なアミノ酸 (ヒストン H3 の 9 番目のリジン残基: H3K9) をメチル化する活性を持ち、ESET をコードする遺伝子を条件的に欠失できる ES 細胞の解析から、ESET を除去すると内在性レトロウイルスの発現レベルが著しく上昇することを見出した。そして、内在性レトロウイルスの LTR プロモーター領域の H3K9 は ESET 依存的にトリメチル化されていることも判明した。また、ESET はプロウイルスの LTR 領域に KAP1 と呼ばれる分子に依存して導かれることも明らかとなった。最後に、ES 細胞におけるプロウイルスの発現抑制には、ESET のヒストンメチル化活性は重要であるものの、DNA のメチル化は必ずしも必要でないことを示した。以上のことから、ESET は、DNA のメチル化状態がダイナミックに変化する胚発生初期の細胞で、DNA のメチル化非依存的に、プロウイルスの発現抑制に寄与していることが示唆さ

れた (Matsui T et al. 2010)。

さらに、次世代シーケンサーを用いたトランスクリプトーム解析の結果、ESET を欠失させた ES 細胞では、発現が誘導された内在性レトロウイルスが近傍の遺伝子の発現に影響し、内在性レトロウイルスと近傍遺伝子の融合転写産物が何 10 種類も誘導されていることが明らかとなった (Kanami MM et al. 2011)。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

2. で述べた点は、転移因子の分野に重要な貢献をした。その観点から、研究はおおむね順調に進展していると評価する。あとは、生殖系列でのヒストンメチル化の制御と役割に関して明らかにする。

4. 今後の研究の推進方策

3. で述べたように、生殖系列でのヒストンメチル化の制御と役割に関する研究を進めると、ESET と内在性レトロウイルスの関係について、さらに研究を展開させる。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

1. Karimi, M.M. Goyal, P. Maksakova, I.A. Bilenky, M. Leung, D. Tang, J.X. Shinkai, Y. Mager, D.L. Jones, S. Hirst M. and Lorincz, M.C*. DNA methylation and SETDB1/H3K9me3 regulate predominantly distinct sets of genes, retroelements and

chimaeric transcripts in mouse ES cells. Cell Stem Cell. 2011, in press.

2. Shinkai Y*, and Tachibana M. H3K9 methyltransferase G9a and the related molecule GLP. Genes Dev. 2011, **25**:781-788.

3. Matsui, T[#]. Leung, D[#]. Miyashita, H. Maksakova, I.A. Miyachi, H. Kimura, H. Tachibana, M. Lorincz, M.C*. and Shinkai, Y*. Proviral silencing in embryonic stem cells requires the histone methyltransferase ESET. Nature. 2010, **464**:927-931.

4. Hashimoto, H. Takami, Y. Sonoda, E. Iwasaki, T. Iwano, H. Tachibana, M. Takeda, S. Nakayama, T. Kimura, H[#]. and Shinkai, Y[#]*. Histone H1 null vertebrate cells exhibit altered nucleosome architecture. Nucleic Acids Res., 2010, **38**:3533-3545.

5. Tachibana M*. Matsumura Y. Fukuda M. Kimura H. and Shinkai Y*. G9a/GLP complexes independently mediate H3K9 and DNA methylation to silence transcription. EMBO J. 2008, **27**:2681-2690.

[学会発表] (計 23 件)

1. 眞貝洋一、松井稔幸：「ヒストンリジンメチル化酵素 ESET による内在性レトロウイルス抑制機構」日本遺伝学会第 82 回大会、札幌、2010 年 9 月 2 日

2. Matsui, T., Leung, D., Miyashita, H., Maksakova, I.A., Miyachi, H., Kimura, H., Tachibana, M., Lorincz, M.C., Shinkai, Y.: Proviral silencing in embryonic stem cells requires the histone methyltransferase ESET. **Gordon Research Conference “Chromatin Structure and Function”**, July 25-30, 2010, Bryant University, Smithfield, RI, USA

3. 眞貝洋一：ヒストンリジンメチル化コードと生命機能制御、第 82 回日本生化学会大会、神戸、2009 年 10 月 21 日

4. Shinkai Y.: ESET/SETDB1 is essential for LTR-retroelement silencing in mouse embryonic stem cells. **FASEB Summer Research Conferences, “Epigenetics, Chromatin & Transcription”**. July 12-17, 2009, Snowmass Village, Colorado, USA

5. 眞貝洋一：Function and regulation of histone lysine methylation、第 31 回日本分子生物学会大会、第 81 回日本生化学会大会 合同大会 シンポジウム、神戸、2008 年 12 月 9 日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

[その他]