

研究助成 2018 –がん領域–

研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	横浜市立大学 大学院医学研究科 分子生物学分野
氏 名	高橋 秀尚
研究テーマ	新規の転写伸長制御因子 Med26 による腫瘍発症機構の解明

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

近年、ゲノムワイドな ChIP (クロマチン免疫沈降) シークエンスなどの解析により、非常に多くのヒトの遺伝子 (約 30%) で、転写開始直後に RNA ポリメラーゼ II (Pol II) がプロモーター近傍 (転写開始点から 20~50 塩基下流) で一時停止 (Pausing : ポージング) 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伸長のプロセスが非常に重要な役割を果たしていることがわかってきた。Pol II の一時停止が解除され Pol II が新生 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ある。ところが、これらの転写伸長因子が、どのようにして時期特異的に特定の遺伝子のプロモーター領域にリクルートされるのかについて、明らかとなっていなかった。

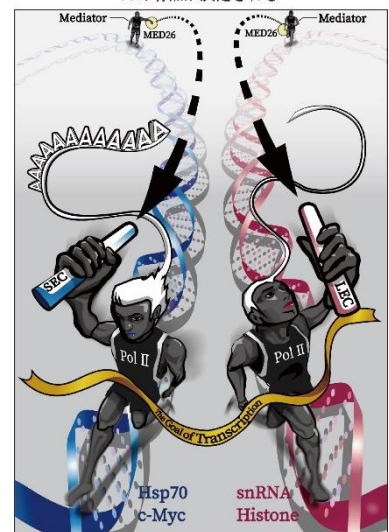
このような背景で、私はこれまでに、メディエーター複合体のサブユニット Med26 が、その N 末端ドメイン (NTD) によって、転写伸長因子を含む複合体 Super elongation complex (SEC) を *c-Myc* や *Hsp70* などの腫瘍関連遺伝子領域にリクルートし、転写伸長を促進することを明らかにした【Takahashi H, et al. *Cell* 146(1), 92-104, 2011】。SEC は転写伸長因子の ELL/EAF、P-TEFb に加え MLL 融合パートナー因子の AF4、AFF4、AF9 や ENL をサブユニットとして有す【Lin C, Takahashi H, et al. *Mol Cell*, 37(3), 429-437, 2010】。

さらに、Med26 の NTD に結合するもう一つの転写伸長因子を含む複合体 Little elongation complex (LEC) を同定した。LEC は転写伸長因子の ELL/EAF に加え、ICE1、ICE2 や ZC3H8 をサブユニットとして有す。興味深いことに、Med26 は LEC を *small nuclear RNA (snRNA)* 遺伝子領域にリクルートすることによって、それらの遺伝子の転写伸長を促進する機能を果たすことを明らかにした【Takahashi H, et al. *Nat Commun*, 6, 5941, 2015】。

この時、Med26 が SEC と LEC を使い分ける意義に関して不明であった。本研究においてさらなる解析を行ったところ、Med26 は LEC をリクルートすることで、mRNA (メッセンジャー RNA) にポリ A のない遺伝子群 (*snRNA* 遺伝子や複製依存性ヒストン遺伝子など) の転写終結を制御し、mRNA にポリ A が付加されないように制御することを明らかにした【Takahashi H, et al. *Nat Commun*. 11(1):1063. 2020】。このように、Med26 は SEC と LEC を使い分けることによって、mRNA にポリ A のある遺伝子とポリ A のない遺伝子の発現をそれぞれ制御することが明らかとなった (図参照)。

複製依存性ヒストン遺伝子の mRNA にポリ A が付加されると、細胞周期の DNA 複製期 (S 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できる。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、知的障害、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た。これまでの解析から、Med26 は腫瘍性疾患の発症メカニズムに関与している可能性が強く、今後の研究が重要となる。

図. Med26 によって Pol II に手渡されるボタンが 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



研究助成 2018 – がん領域 –

研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

所	属	横浜市立大学 大学院医学研究科 分子生物学分野
氏	名	高橋 秀尚

1. 論文発表実績

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- ・ 国内外雑誌を問わない。
- ・ 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のabstractは含めない。
- ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	Itai T, Hamanaka K, Sasaki K, Wagner M, Kotzaeridou U, Brösse I, Ries M, Kobayashi Y, Tohyama J, Kato M, Ong WP, Chew HB, Rethanavelu K, Ranza E, Blanc X, Uchiyama Y, Tsuchida N, Fujita A, Azuma Y, Koshimizu E, Mizuguchi T, Takata A, Miyake N, <u>Takahashi H</u> , Miyagi E, Tsurusaki Y, Doi H, Taguri M, Antonarakis SE, Nakashima M, Saito H, Miyatake S, Matsumoto N*: De novo variants in CELF2 that disrupt the nuclear localization signal cause developmental and epileptic encephalopathy. <i>Hum Mutat</i> . 2020. doi: 10.1002/humu.24130.
2	Watanabe M, Saeki Y, <u>Takahashi H</u> , Ohtake F, Yoshida Y, Kasuga Y, Kondo T, Yaguchi H, Suzuki M, Ishida H, Tanaka K, Hatakeyama S*: A substrate-trapping strategy to find E3 ubiquitin ligase substrates identifies Parkin and TRIM28 targets. <i>Commun Biol</i> . 3(1):592, 2020.
3	Tsukiyama T*, Zou J, Kim J, Ogami S, Shino Y, Masuda T, Merenda A, Matsumoto M, Fujioka Y, Hirose T, Terai S, <u>Takahashi H</u> , Ishitani T, Nakayama I. K, Ohba Y, Koo B*, and Hatakeyama S.: A phospho-switch controls RNF43-mediated degradation of Wnt receptors to suppress tumorigenesis. <i>Nat Commun</i> . 11(1):4586. 2020.
4	Han N, Anwar D, Hama N, Kobayashi T, Suzuki H, <u>Takahashi H</u> , Wada H, Otsuka R, Baghdadi M, Seino K*: Bromodomain-containing protein 4 regulates interleukin-34 expression in mouse ovarian cancer cells. <i>Inflammation and Regeneration</i> . 40:25, 2020.
5	Liang S, <u>Takahashi H</u> , Hirose T, Kuramitsu Y, Hatakeyama S, Yoshiyama H, Wang R, Hamada J, Hisashi Iizasa H*: Binding of p54 to the SOX2 promoter represses SOX2 expression in human breast cancer cell lines. <i>Cancer Genomics & Proteomics</i> , 17: 359-367, 2020.
6	Sasaki K*, Kojitani N, Hirose H, Yoshihama Y, Suzuki H, Shimada M, Takayanagi A, Yamashita A, Nakaya M, Hirano H, <u>Takahashi H</u> *, Ohno S*: Shank2 binds to aPKC and controls tight junction formation with Rap1 signaling during establishment of epithelial cell polarity. <i>Cell Rep</i> , 31(1):107407. 2020.
7	<u>Takahashi H</u> *, 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*: The role of Mediator and Little Elongation Complex in transcription termination. <i>Nat Commun</i> , 11(1):1063. 2020.
8	Miyake N*, <u>Takahashi H</u> , Nakamura K, Isidor B, Hiraki Y, Koshimizu E, Shiina M, Sasaki K, Suzuki H, Abe R, Kimura Y, Akiyama T, Tomizawa SI, Hirose T, Hamanaka K, Miyatake S, Mitsuhashi S, Mizuguchi T, Takata A, Obo K, Kato M, Ogata K, Matsumoto N*: Gain-of-Function MN1 Truncation Variants Cause a Recognizable Syndrome with Craniofacial and Brain Abnormalities. <i>Am J Hum Genet</i> . 106(1):13-25. 2020.
9	Yamaji T, Yamashita A*, Wakui H, Azushima K, Uneda K, Fujikawa Y, Haku S, Kobayashi R, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Ishii T, Yamada T, Urate S, Suzuki T, Abe E, Tanaka S, Kamimura D, Ishigami T, Toya Y, <u>Takahashi H</u> , Tamura K.: Angiotensin II type 1 receptor-associated protein deficiency attenuates sirtuin1 expression in an immortalised human renal proximal tubule cell line. <i>Sci Rep</i> . 9(1):16550, 2019.

