

**研究助成 2023 – がん領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

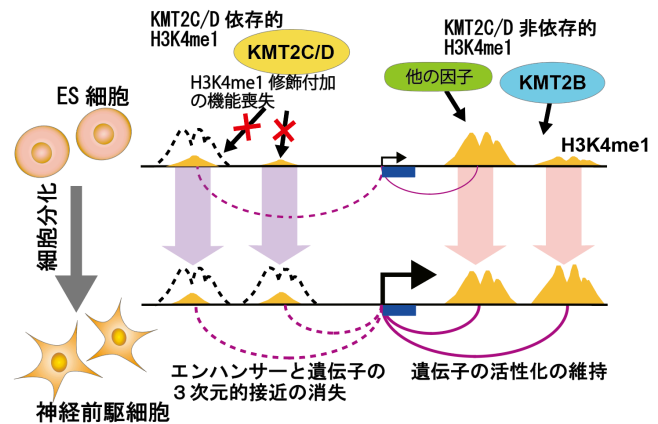
<b>現 所 属</b>	理化学研究所 バイオリソース研究センター 遺伝子発現エピゲノム研究チーム
<b>氏 名</b>	久保直樹
<b>研究テーマ</b>	新たなゲノム間相互作用・変異解析法による悪性腫瘍の遺伝子制御ネットワーク崩壊の解明

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。  
 (図表、写真等の貼付を含む)

**【研究目的】** がんをはじめ生活習慣病を含む多くの疾患で関連変異が同定されてきたが、その多くはゲノムの大部分を占める非コード領域に蓄積しており、特にエンハンサーなどの機能性配列と重複する場合が多い。しかし、これらがどのように遺伝子制御を攪乱して個体レベルの異常、すなわち疾患症状へとつながるのかは未解明な点が多い。これに関連して、種々の血液がんでは、エンハンサー機能に関わるヒストン修飾酵素 KMT2C/D の変異が高頻度に見られる一方、プロモーター・エンハンサー相互作用や 3 次元ゲノム構造を介した転写制御破綻の実態は十分に理解されていない。そこで本研究では、KMT2C/D 機能異常による遺伝子制御破綻を、プロモーター・エンハンサー相互作用の変化として捉え、機能解析によってその分子基盤を明らかにすることを目的とした。

**【研究手法】** エンハンサー活性に関わっているとされる H3K4me1 修飾のメチル化酵素活性を持っている KMT2C/D の SET ドメイン機能を無くした ES 細胞を作成し、PLAC-seq(HiChIP)法を用いて、その細胞分化過程におけるプロモーターエンハンサー相互作用 (EP contact) を全ゲノムで詳細に解析した。

**【研究成果】** H3K4me1 修飾を付加することで知られる KMT2C/D の機能欠損 ES 細胞を用いて、ゲノムの各エンハンサー領域と遺伝子が織りなすゲノム 3 次元構造の詳細を解析し、遠位のエンハンサーが遺伝子の活性に及ぼす影響の変化を観察した。まず機能欠損細胞では、予想に反して、H3K4me1 修飾の集積レベルがあまり



変わらない KMT2C/D 非依存的なエンハンサー領域が数多く存在し、一方で、ES 細胞から神経前駆細胞に分化させた場合、分化過程で新たに形成されるエンハンサー領域の H3K4me1 修飾は強く阻害されていた。そしてそうした H3K4me1 修飾の消失に伴い、エンハンサーと遺伝子のゲノム 3 次元的近接も無くなっていることが新たに確認された。さらに上述の、予想に反して多く存在していた KMT2C/D 非依存的な H3K4me1 修飾は、果たして何によって修飾されているのかという新たな疑問に対し、通常他の種類の修飾 (H3K4me3) を行うことで知られていた KMT2B タンパク質に着目し、KMT2B が KMT2C/D 非依存的な H3K4me1 修飾に寄与し、かつエンハンサーとして遺伝子の活性化を手助けしていることを初めて明らかにした (Kubo et al., Mol Cell, 2024)。

**研究助成 2023 – がん領域 –**
**研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>**

<b>現 所 属</b>	理化学研究所 バイオリソース研究センター 遺伝子発現エピゲノム研究チーム
<b>氏 名</b>	久保直樹
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 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こと。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。</li> </ul>	
1	Kubo N, Uehara R, Uemura S, Ohishi H, Shirane K, Sasaki H. Combined and differential roles of ADD domains of DNMT3A and DNMT3L on DNA methylation landscapes in mouse germ cells. Nat Commun, 15(1):3266 (2024) 査読あり
2	Kubo N, Chen PB, Hu R, Ye Z, Sasaki H, Ren B. H3K4me1 facilitates promoter-enhancer interactions and gene activation during embryonic stem cell differentiation. Mol Cell, 84(9):1742-1752.e5 (2024) 査読あり
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

様式 4-3②

<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	<b>発表時期</b>	<b>発表学会名、発表者名、演題</b>
1	2025年10月	AMMRA & AMPC 2025 (The Asian Mouse Mutagenesis Resource Association)、久保直樹、Phenotypic Annotation of the Mouse Non-Coding Genome: A Next-Phase Proposal for IMPC
2	2025年7月	第77回日本細胞生物学会・第58回日本発生生物学会 合同大会、久保直樹、The functional role of the KMT2 (MLL) family in chromatin contacts and gene activation during embryonic stem cell differentiation
3	2024年12月	第34回モロシヌス研究会、久保直樹、エピゲノム・3Dゲノム解析で迫る細胞分化過程の転写制御機構
4	2024年11月	第47回日本分子生物学会年会、久保直樹、The functional role of histone H3K4me1 in chromatin contacts and gene activation during embryonic stem cell differentiation
5	2024年11月	第4回 Hi-C 研究会、久保直樹、ヒストン H3K4me1 が関与するエンハンサー・プロモーター相互作用を介した転写制御機構
6	2024年9月	NGS EXPO 2024、久保直樹、3Dゲノム解析で解き明かす細胞分化過程の転写制御機構
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	<b>投稿/発表時期</b>	<b>雑誌名、学会名等</b>
1	2026年3月 投稿予定	ゲノム研究専門誌あるいは総合誌
2		
3		
4		
5		
6		
7		