

コヒーシ複合体による新たな遺伝子発現制御機構の一端を解明 —希少疾患や白血病の原因解明の糸口に—

1. 発表者：

- 王 健康 (東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻 細胞生物学・解剖学講座 医学博士課程 4年)
- 坂東 優篤 (東京大学定量生命科学研究所 先端定量生命科学研究部門 ゲノム情報解析研究分野 講師)
- 白髭 克彦 (東京大学定量生命科学研究所 先端定量生命科学研究部門 ゲノム情報解析研究分野 教授)
- 中戸 隆一郎 (東京大学定量生命科学研究所附属高度細胞多様性研究センター 大規模生命情報解析研究分野 講師)

2. 発表のポイント：

- ◆ 遺伝子発現とクロマチンループ (注1) 形成に重要な役割を果たすタンパク質複合体「コヒーシン」の新たな機能の一端を明らかにしました。
- ◆ 遺伝子の転写活性と負の相関を示す遺伝子内コヒーシン結合部位、**decreased intragenic cohesin sites (DICs)** を提案しました。
- ◆ エピゲノム、遺伝子発現、ゲノム立体構造など様々な情報を含む大規模なゲノムデータセットと機械学習を組み合わせた解析により、**DICs** のさまざまな特徴を明らかにしました。
- ◆ 本研究は、コヒーシン関連の希少疾患や白血病などのがんの機序解明にも貢献すると期待されます。

3. 発表概要：

コヒーシンはゲノムの立体構造制御や遺伝子発現制御に重要な役割を果たすタンパク質複合体です。コヒーシンのもつ機能は多様であり、これまでにクロマチンループ (以後ループと呼ぶ) の形成による遺伝子発現促進、逆にループ形成を阻害して遺伝子発現を抑制するなどの機能が報告されていますが、数万か所ものゲノム領域に結合するコヒーシンが果たす役割の全貌はいまだ明らかにはなっていません。

東京大学大学院医学系研究科の王健康大学院生、定量生命科学研究所附属高度細胞多様性研究センター大規模生命情報解析研究分野の中戸隆一郎講師らは、遺伝子領域内に結合しループを形成しているコヒーシンが転写活性化によって結合が失われる、すなわち「転写活性と負の相関を示す」コヒーシンに注目し、そのようなコヒーシン結合部位を **decreased intragenic cohesin sites (DICs)** と名付けました。同研究所ゲノム情報解析研究分野の坂東優篤講師、白髭克彦教授らと共に、エピゲノム、遺伝子発現、ゲノム立体構造など様々な情報を含む大規模なゲノムデータを生成し、機械学習と組み合わせた全ゲノム解析を実施しました。その結果、**DICs** が転写に必須の因子である **RNA ポリメラーゼ 2** の結合または伸長に関与しているらしいこと、コヒーシン関連の疾患細胞において特徴的な結合の変化を示すことなどを発見しました。以上の成果は、未解明だったコヒーシンとクロマチンループの機能の一端を明らかにするものであり、コヒーシンに関連する希少疾患や、急性骨髄性白血病 (AML) などのがんの機序解明にも貢献すると期待されます。

本研究は、2022年6月9日付で Nature Communications 誌（オンライン）に掲載されました。

4. 発表内容：

コヒーシスは、ゲノム立体構造や遺伝子発現に重要な役割を持つタンパク複合体です。コヒーシスによる転写制御機構は多様であり、クロマチンループ形成による転写促進、ループ形成阻害による転写抑制、転写に必須の因子である RNA ポリメラーゼ 2 (Pol2) の伸長などの機能がこれまでに報告されています。コヒーシスの機能不全は急性骨髄性白血病 (AML) などのがんや CdLS と呼ばれる先天性疾患の要因となりますが、多様な機能を持つコヒーシスの変異がこれらの疾患を引き起こす具体的なメカニズムは明らかになっていません。

今回、研究グループは、遺伝子の転写活性化にともない結合が失われる、すなわち転写活性と負の相関を示す遺伝子内コヒーシス結合部位に注目し、これを **decreased intragenic cohesin sites (DICs)** と名付けました。CdLS 患者細胞を含めた多種の細胞種から ChIP-seq (注2)、RNA-seq (注3)、Hi-C (注4) などの大規模なゲノムデータを生成し、機械学習と組み合わせた大規模な比較解析を実施しました (図1)。その結果、DICs は大きく分けて2種類あり、エンハンサーマーカである H3K27ac、p300 と共局在し、Pol2 を介したクロマチンループと強く関連するもの (LC-DICs) と、Pol2 を介さないループと強く関連するもの (HC-DICs) があることがわかりました (図2)。コヒーシスをノックダウンした細胞では LC-DICs 上の Pol2 レベルが減少したことから、LC-DICs は Pol2 の結合または伸長に関与しているらしいことが明らかになりました。また、CdLS 患者細胞において、LC-DICs で転写伸長因子の活性が変動しており、CdLS 発症に DICs が寄与している可能性が示唆されました。

以上の成果は、遺伝子発現制御におけるコヒーシスの新たな機能の一端を明らかにしただけでなく、これまで注目されてこなかった「転写を負に制御するクロマチンループ」の存在に光を当て、コヒーシス関連の疾患の機序解明にも貢献する重要な成果となります。

5. 発表雑誌：

雑誌名：Nature Communications (発行予定日：6月9日)

論文タイトル：Large-scale multi-omics analysis suggests specific roles for intragenic cohesin in transcriptional regulation

著者：Jiankang Wang, Masashige Bando, Katsuhiko Shirahige, Ryuichiro Nakato

DOI 番号：10.1038/s41467-022-30792-9

URL：<https://www.nature.com/articles/s41467-022-30792-9>

6. 問い合わせ先：

東京大学定量生命科学研究所 大規模生命情報解析研究分野

講師 中戸 隆一郎 (なかと りゅういちろう)

TEL: 03-5841-1471 FAX: 03-5841-7308

E-mail: rnakato@iqb.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説：

(注1) クロマチンループ：ゲノム上の離れた領域が立体的に結合した構造を「ループ構造」と呼ぶ。転写制御ゲノム部位であるエンハンサー領域とプロモーター領域間にループが形成されることで遺伝子発現が活性化されるが、このループ形成にコヒーシスが重要であるとされる。

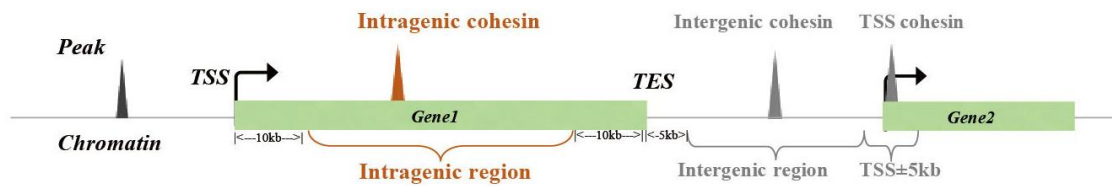
(注2) ChIP-seq 解析：転写因子結合部位やヒストン修飾状態を全ゲノム的に得るエピゲノム解析手法。

(注3) RNA-seq 解析：細胞内の遺伝子発現レベルを全遺伝子について計測する手法。

(注4) Hi-C 解析：ゲノムの立体相互作用を全ゲノム的に得る手法。

8. 添付資料：

Cohesin can bind to different genomic regions:



Multi-omics analysis reveals a specific role of intra-genic cohesin

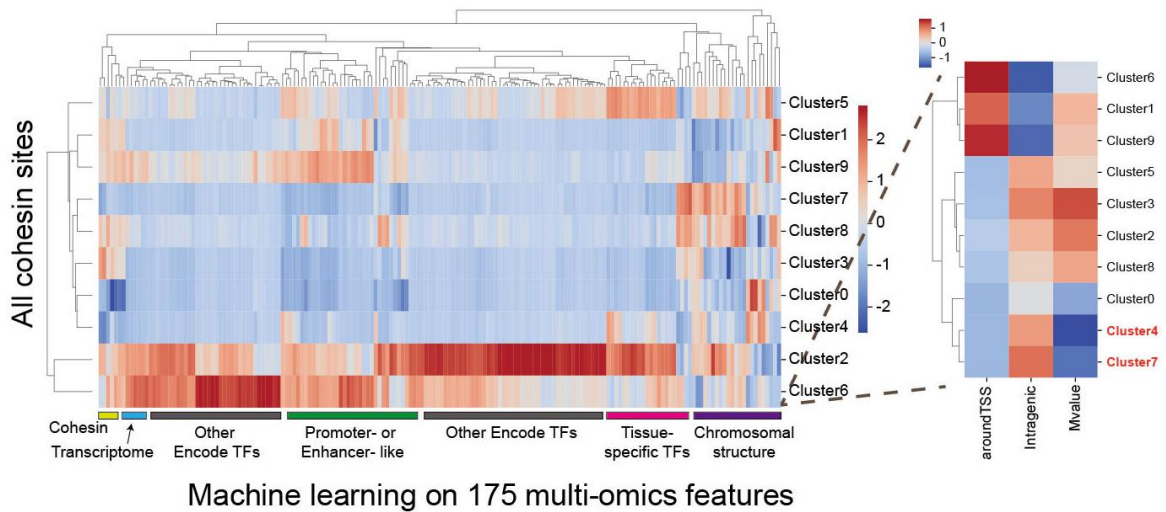


図1：遺伝子内領域 (intra-genic regions)に結合するもののうち、転写活性化と共に結合が失われるコヒーシン結合部位をDICsと定義し(上)、大規模なゲノムデータセットを用いた解析によりDICsに関連する多数の特徴を抽出しました(下)。

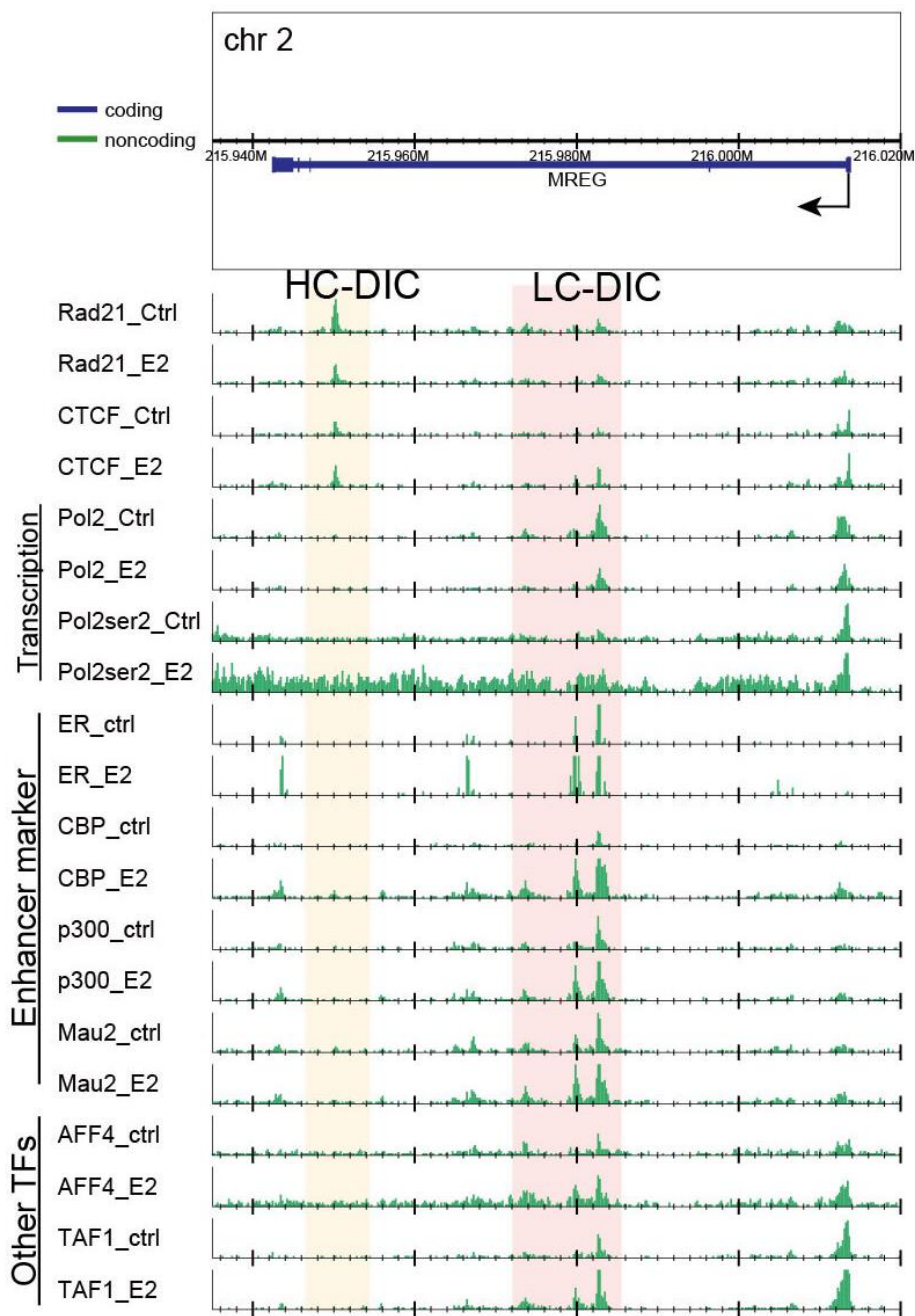


図 2 : DICsの2つの種類、HC-DICとLC-DICの例。LC-DICは多数のエンハンサーマーカを含む転写因子群と共結合し、Pol2の伸長に寄与していると考えられます。