



東北大学



平成 23 年 3 月 5 日
東北大学大学院医学系研究科
東北大学医学系グローバル COE
財団法人癌研究会癌研究所

細胞記憶形成に寄与する新しい酵素複合体の発見
—アミノ酸が細胞核内で代謝され、ヒストンメチル化と
エピゲノム形成を行う—

東北大学大学院医学系研究科ならびにグローバル COE プログラム Network Medicine 創生拠点は、アミノ酸代謝酵素を含む複合体が細胞記憶^{注1}に関わるヒストンメチル化を制御することを発見しました。細胞生物学講座生物化学分野ならびに創生応用医学研究センター疾患エピゲノムコアセンターの加藤恭丈助教、五十嵐和彦教授らと癌研究会癌研究所の野田哲生所長らとの共同研究によるものです。

ヒトの体を構成する多彩な細胞は、それぞれの分化状態を安定に維持し機能しますが、この分化状態の乱れが発がんにつながるということが理解されています。細胞の分化状態は、遺伝子 DNA とヒストンタンパク質^{注2}が形成するクロマチンの構造として、安定に維持されると考えられています。このクロマチン構造は、主にヒストンのメチル化修飾により調節されます。このメチル化反応では、代謝産物 S-アデノシルメチオニンのメチル基がヒストンに転移されます。しかし、遺伝子周辺で S-アデノシルメチオニンがどのように供給されているのかは不明でした。研究グループは遺伝子の働きを制御する転写因子^{注3}のプロテオミクス解析^{注4}を行うことにより、この転写因子が S-アデノシルメチオニン合成酵素^{注5}やメチル化酵素^{注6}と共に複合体 (SAMIT 複合体と命名) を形成し、遺伝子発現を抑制することを発見しました。この S-アデノシルメチオニン合成酵素の量を低下させると、ヒストンのメチル化が低下し遺伝子発現が変化することが分かりました。

S-アデノシルメチオニン合成酵素はアミノ酸代謝酵素の一つであることから、SAMIT 複合体は細胞内の代謝を細胞記憶へ変換する経路と考えられます。また、がん細胞ではヒストンメチル化が変化することから、この複合体に関する研究は今後、がん化機構の解明や細胞分化誘導などに役立つと期待されます。

この発見は米国の学術誌 *Molecular Cell* の 3 月 4 日号に発表されます。

研究内容詳細

【背景】 ヒトの体は、約 60 兆個を超えるとされる数の細胞から構成されています。これら細胞は血液細胞や肝臓細胞など、それぞれ固有の機能を発揮できる状態に分化していますが、細胞の種類が異なっても同一のゲノム DNA を有します。細胞の分化は、個体機能を維持する上で重要なだけでなく、分化状態の乱れが発がんにつながること

も理解されています。この細胞分化の本質は、ゲノム DNA に約 25,000 カ所存在すると推定される遺伝子の「使われ方（発現）」のパターンの違いと考えられます。分化した細胞は周辺環境の変化に応じて、遺伝子の発現を臨機応変に変え、ストレスや感染への対応を行い、生命を維持します。さらに、iPS 細胞（induced pluripotent cell）に代表される細胞運命を変える技術も、遺伝子発現パターンの改変を原理とします。

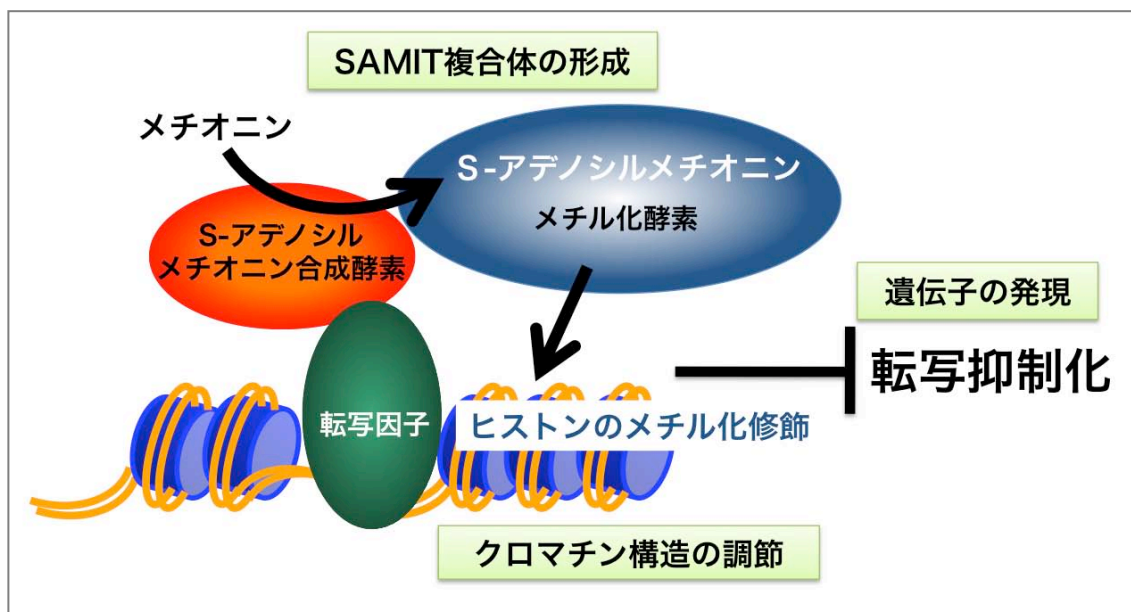
細胞の遺伝子発現状態は、遺伝子 DNA とヒストンタンパク質^{注2}が形成するクロマチンの構造として安定に維持され、遺伝子発現はクロマチン構造の変化に依存していると考えられています。クロマチン構造は、主にヒストンのメチル化修飾により調節されます（図 1）。これら修飾は遺伝子発現を左右することから、ヒストンメチル化などの修飾と DNA を一つの機能単位と捉えることが可能であり、これはエピゲノムと呼ばれます。ヒストンメチル化修飾では、アミノ酸（メチオニン）の代謝産物 S-アデノシルメチオニンのメチル基が、ヒストンタンパク質に転移されます。しかし、遺伝子周辺で S-アデノシルメチオニンがどのように供給されるのかは不明でした。

【今回の発見】 東北大学大学院医学系研究科・生物化学分野ならびに創生応用医学研究センター疾患エピゲノムコアセンター（五十嵐和彦教授）のグループは、癌研究会癌研究所（野田哲生所長）のグループとの共同研究により、遺伝子の働きを制御する転写因子^{注3}MafK が、S-アデノシルメチオニン合成酵素 II^{注5}やメチル化酵素^{注6}と複合体（SAMIT 複合体）を形成し、遺伝子発現を抑制することを、プロテオミクス解析^{注4}（図 2）や RNA 干渉実験^{注7}などにより明らかにしました。S-アデノシルメチオニン合成酵素 II の発現量を低下させると、転写因子 MafK によって制御されている遺伝子のヒストンのメチル化が低下し、その遺伝子発現が変化しました。細胞より精製した SAMIT 複合体は、試験管内の反応にてメチオニンを基質としてヒストンをメチル化することが示されました。以上の結果より、SAMIT 複合体は、標的遺伝子周辺でメチオニンから S-アデノシルメチオニンを生合成し、さらに、同複合体はこれを利用してヒストンのメチル化修飾を行い、遺伝子の発現を調節することが明らかになりました（図 3）。

【意義】 今回の発見から、S-アデノシルメチオニンを合成する代謝酵素とヒストンのメチル化を行うメチル化酵素、そして転写因子が複合体を形成することが初めて明らかになりました。この発見により、アミノ酸代謝とエピゲノムとのつながりが明確になり、代謝酵素活性の変化により、ヒストンメチル化などのエピゲノムが変化し、遺伝子発現が変動する可能性が考えられます。細胞分化やストレス応答では、特定のヒストンメチル化パターンが形成されることから、代謝異常による細胞分化やストレス応答の異常といった、新しい研究領域も開拓されるでしょう。また、がん細胞ではヒストンのメチル化が変化することから、がん化の過程で SAMIT 複合体の量や機能が変化している可能性も考えられます。さらに、がん細胞の分化を誘導して治療するという分化誘導療法を考える上でも、今回の発見が活用されることが期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金（特定領域研究「遺伝情報デコード」、萌芽研究および若手研究 B）、東北大学医学系グローバル COE プログラム「Network Medicine 創生拠点」、内藤記念科学振興財団研究助成金、東邦大学額田奨学基金奨励金により支援されました。

図3 今回発見した内容



SAMIT 複合体は、標的遺伝子周辺でメチオニンから S-アデノシルメチオニンを生合成し、引き続きヒストンのメチル化修飾も行い、遺伝子の発現を調節することが明らかになりました。

【用語解説】

注1 細胞記憶 個々の細胞の遺伝子発現パターンの差異が、細胞分裂を経ても安定に維持されること。分化状態にある細胞において、遺伝子領域のヒストンのメチル化が維持されていること。

注2 ヒストンタンパク質 クロマチン構造を形成するタンパク質群。ヒストンタンパク質 H3 の4ないし9番目のアミノ酸 (リジン) のメチル化が、細胞の分化状態や細胞記憶に影響する。

注3 転写因子 遺伝子の近傍に結合し、その遺伝子の発現 (RNA への転写) を調節する一群のタンパク質。遺伝子のスイッチの本体。iPS 化に用いる4種類の遺伝子は、全て転写因子をコードすることからもその重要性がうかがえる。

注4 プロテオミクス解析 細胞内のタンパク質複合体を同定する技術。細胞から複合体を精製し、質量分析装置を使って複合体の構成因子を決定する。(図2)

注5 S-アデノシルメチオニン合成酵素 II アミノ酸代謝酵素のひとつ。メチオニン (アミノ酸の一種) から S-アデノシルメチオニンの生合成を触媒する。

注6 メチル化酵素 S-アデノシルメチオニンのメチル基をヒストンタンパク質へ転移する反応を触媒する。

注7 RNA 干渉実験 遺伝子の発現により転写された RNA が、相補的な塩基配列を持つ二本鎖 RNA と結合して、分解される現象を利用した方法。人工的に合成した二本鎖 RNA を細胞へ導入することにより、特定の遺伝子の発現が抑制される。この手法によって、その遺伝子の機能を調べることができる。(A. Fire 教授と C. C. Mello 教授らがこの技術開発により 2006 年ノーベル医学生理学賞受賞)

【論文題目】

“Methionine adenosyltransferase II serves as a transcriptional corepressor of Maf oncprotein”

邦訳 「S-アデノシルメチオニン合成酵素 MATII は、癌蛋白質 Maf による転写抑制の共役因子として機能する」

(米国の学術誌 Molecular Cell (3月4日号)に掲載)

お問い合わせ先

東北大学大学院医学系研究科・生物化学分野

教授 五十嵐和彦 (いがらし かずひこ)

助教 加藤恭丈 (かとう やすたけ)

電話 022-717-7596

FAX 022-717-7598

報道担当

東北大学大学院医学系研究科 広報室

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話 022-717-7908

FAX 022-717-7923

E-mail: f-nagami@med.tohoku.ac.jp