



東北大学グローバルCOE

Network Medicine

創生拠点

大学院セミナー

神武 洋二郎 先生

(浜松医科大学・助教)

癌抑制遺伝子p16のヒストンメチル化を 介した転写制御機構

2010年1月27日(水) 17時-18時
医学部5号館2階 201号室

細胞老化は、分裂に伴うテロメア短縮や発癌ストレスなどによって誘導される不可逆的な細胞周期停止である。近年、細胞老化は発癌に対する防御機構として働いていることを示唆する報告が相次いでなされ、癌研究分野においても注目されている。この細胞老化の誘導において、CDKインヒビターp16遺伝子の転写活性化が重要であることが分かっているが、その制御機構に関してはあまり明らかとなっていなかった。

我々はp16転写抑制機構として、クロマチンサイレンシングに関与するポリコーム複合体が直接p16遺伝子座に結合し、ヒストンH3K27のメチル化を介して転写を抑制していることを見出した。ポリコームタンパク、BMI1及びEZH2をノックダウンした細胞はp16転写が活性化し、早期細胞老化の表現形を示した。さらに我々はp16転写活性化機構として、ヒストンメチル化酵素MLLが直接p16遺伝子座に結合し、ヒストンH3K4のメチル化を介して転写を活性化していることを見出した。また、活性型Ras変異体の過剰発現によるp16転写活性化に、MLLが必要であることが分かった。本セミナーでは、我々が明らかとしたポリコーム/MLL複合体によるヒストンメチル化を介したp16転写制御機構を中心に、最近得られた知見も併せて紹介したい。

参考文献

1. Kotake Y, Zeng Y, Xiong Y. DDB1-CUL4 and MLL1 mediate oncogene-induced p16INK4a activation. **Cancer Res.** 69:1809-14. (2009).
2. Kotake Y, Cao R, Viatour P, Sage J, Zhang Y, Xiong Y. pRB family proteins are required for H3K27 trimethylation and Polycomb repression complexes binding to and silencing p16INK4alpha tumor suppressor gene. **Genes Dev.** 21 :49-54 (2007).
3. Xiong Y, Kotake Y. No exit strategy? No problem: APC inhibits beta-catenin inside the nucleus. **Genes Dev.** 20: 637-42 (2006).

本セミナーは医学履修課程特別セミナー等を兼ねています。受講学生は履修簿を持参し、セミナー修了後にサインを受けること。聴講は自由大歓迎です。学部生の皆さんもぜひどうぞ。

拠点リーダー 岡 芳知 / 世話人 中山 啓子

(発生分化解析分野・内線8227)