



Title	新規の転写伸長制御因子 Med26 と急性白血病との関わりについての研究
Author(s)	高橋, 秀尚
Citation	癌と人. 2014, 41, p. 48-49
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/36347
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

新規の転写伸長制御因子 Med26 と 急性白血病との関わりについての研究

高 橋 秀 尚*

私たちの体の中では、遺伝子（DNA）は、その配列情報が RNA ポリメラーゼ II (Pol II) によって RNA に写し取られ、さらに RNA の情報がタンパク質に変換されることによって、さまざまな機能を発揮します。このように、Pol II が DNA の配列情報を RNA に写し取る過程のことを“転写”と呼びます。細胞内において、遺伝子から Pol II によって転写される RNA 量は

厳密に制御されており、その転写制御機構の破綻は、がんや白血病などのさまざまな腫瘍性疾患の原因となっています。

Pol II による遺伝子の RNA への転写は、転写の開始、伸長（Pol II が RNA 鎖を伸長する）、そして終結（Pol II が転写を終了する）の主に 3 つの過程からなります。近年、DNA 配列を解読する技術の進歩により、非常に多くのヒト

の遺伝子（約 30% と予想）において、Pol II が RNA 鎮の転写伸長途中で一時停止していることがわかつてきました。このことから、遺伝子から RNA への転写過程において、転写伸長のプロセスが非常に重要な役割を果たすことがわかつてきました。Pol II が一時停止を解除され RNA 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が遺伝子領域へとリクルートされ、Pol II の一時停止を解除する必要があります。ところが、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領域にリクルートされるのかについては、ほとんどわかつていませんでした。

そこで、私はメディエーターと呼ばれる転写複合体に着目しました。メディエーターは約 30 個のサブユニットから構成される複合体で、サブユニットの組成が異なる複数のメディエーターのフォームが細胞内に存在します。サブユニットの 1 つ Med26 を含むメディエーターは、細胞内で多くの Pol II と結合し、転写の活性化に重要な役割を果たしていることがわかつてきました。さまざまな解析を行ったところ、Med26 は転写伸長因子の ELL/EAF や P-TEFb を含む複合体 Super elongation complex (SEC) を *c-Myc* などの腫瘍に関連する遺伝子領域へとリクルートし、Pol II による RNA 鎮の転写伸長を促進することがわかりました【Takahashi H, et al. *Cell* 2011】。

SEC は転写伸長因子の ELL/EAF や P-TEFb に加え、MLL 融合パートナー因子と呼ばれる AF4、AFF4、AF9 や ENL をサブユニットとして有しています。非常に興味深いことに、小児の混合型急性白血病 (MLL: Mixed Lineage Leukemia) において、SEC のサブユニットの ELL、AF4、AF9 や ENL 遺伝子では、MLL 遺

伝子との高頻度な染色体転座がみられます。最近、混合型急性白血病においては、転座の結果生じる MLL 融合タンパク質によって SEC が *Hox* 遺伝子領域にリクルートされることにより、*Hox* 遺伝子の Pol II による RNA 鎮伸長が過剰に亢進することが発症メカニズムの 1 つであることがわかつてきました。このことから、混合型急性白血病においては、Med26 を含むメディエーターのフォームも、SEC と結合することによって、Pol II と共に *Hox* 遺伝子領域にリクルートされ、*Hox* 遺伝子の RNA 鎮伸長を亢進させている可能性が考えられました。

そこで、私は MLL-AF4 融合タンパク質を発現する RS4;11 ヒト混合型急性白血病細胞を用いて ChIP (クロマチン免疫沈降) 解析を行いました。すると、Med26 はメディエーターや Pol II と共に、*HoxA7* や *HoxA9* 遺伝子領域にリクルートされることがわかりました。現在、Med26 の ChIP シークエンス解析を行っており、Med26 が混合型急性白血病細胞において、*HoxA7* や *HoxA9* 遺伝子以外のどのような遺伝子領域にリクルートされるのかについて明らかにしようとしています。今後は、Med26 が混合型急性白血病において、その白血病化能にどのように関連しているのかについて解析を行い、その発症メカニズムとの関わりについて明らかにしたいと考えています。

最後になりましたが、(財) 大阪癌研究会より平成 24 年度一般学術研究助成を賜りましたことを深く感謝致します。

*北海道大学大学院医学研究科
生化学講座医化学分野
平成 24 年度一般学術研究助成金交付者