

エピゲノム制御の根幹を成す DNA やヒストンのメチル化は、メチオニン回路で合成される S-アデノシルメチオニン (SAM) をメチル基供与体とする。これまでの生化学研究から、SAM 量が DNA やヒストンのメチル化量を大きく左右することが明らかになっている。細胞には SAM 量を厳密に調節するシステムが存在すると予想される。そこで本研究では、SAM 量が厳密に制御される仕組みを、SAM 合成酵素 mRNA の発現制御に焦点をあてて解明する。また、SAM 合成酵素細胞内局在のエピジェネティクス制御における意義も追求する。

SAM 合成酵素阻害剤を細胞培地に添加し、SAM 合成酵素の発現変動を調べる。その変動の原因が遺伝子転写にあるのか、転写後にあるのかをアクチノマイシン D を用いることで調べる。メチル化アデニン (m⁶A) 抗体を用いる RNA 免疫沈降法により、同 mRNA のメチル化とそのおおよその領域を決定する。SAM 合成酵素抗体を用いて、細胞内 SAM 量と細胞内局在の関連を調べる。

細胞内 SAM 量の低下とともに SAM 合成酵素 MAT2a の mRNA の半減期が延長すること、この際、同 mRNA の 3'非翻訳領域の m⁶A 修飾が低下することを証明した。さらに、この m⁶A 修飾には、既知 RNA メチル化酵素は関わらず、新規 RNA メチル化酵素によることを見いだした。細胞内 SAM 量の低下時には MAT2a が核に蓄積することを見いだした。哺乳類細胞では、SAM 合成酵素 mRNA 安定性制御により、SAM 量が調節されること、SAM 量低下時には MAT2a の核蓄積を上昇させることで DNA やヒストンのメチル化を維持することが考えられた。

SAM 合成酵素 3'非翻訳領域のアデニンメチル化 (m⁶A) は SAM 合成量低下とともに減少する

m⁶A in the MAT2A 3' UTR end is responding to SAM.

(the X63/0 mouse plasma cell line)

