

64 ヒストン修飾制御による網膜視細胞の分化機構の解明	古川 貴久
-----------------------------	-------

**【目的】**哺乳類の神経細胞の発生や分化におけるヒストン修飾の生理的意義やその制御メカニズムはまだ未解明な点が多い。網膜の発生・成熟段階や変性網膜ではヒストン修飾がダイナミックに変化することが知られており、遺伝子の異常のみならずエピジェネティックな制御もこれらの疾患の発症に大きな影響を与えていると考えられている。しかし、網膜の分化や成熟におけるエピジェネティック制御の明確な生理的意義や機能メカニズムについてはほとんど明らかになっていない。我々は網膜視細胞におけるエピジェネティック制御を行う因子の同定とその機能メカニズムの解析を行い、網膜視細胞の発生と機能におけるエピジェネティック機構の生理的意義を明らかにすることを本研究の目的とした。

**【方法】**我々は、網膜視細胞の発生に重要なエピジェネティック因子を探索するスクリーニングを行った。このスクリーニングからヒストン K27 メチル化を制御するポリコームグループ PRC1 の構成因子 Phc2 の SAM ドメインと高いホモロジーを持つ機能未知タンパク質 *Samd7* と *Samd11* を見出した。*Samd7* と *Samd11* それぞれのノックアウト (KO) マウスを作製し、網膜における表現型の機能解析を行った。*Samd7* と *Samd11* の発現解析とともに、*Samd7* の抗体を作製した。さらに KO マウスを用いて、網膜組織の免疫染色、網膜電図 (ERG)、遺伝子発現のマイクロアレイ解析、蛋白質相互作用解析、ChIP 解析などを実施した。

**【結果】***Samd7* と *Samd11* はともに網膜視細胞特異的な発現パターンを示した。我々は、*Samd7* の欠損マウスを作製し、*Samd7* 欠損マウスでは青色錐体 (S 錐体) オプシンが野生型に比べて 10 倍程度に過剰発現することや約 160 個の非桿体遺伝子が桿体視細胞に高発現をすることを見出した。我々は *Samd7* によるエピジェネティックな発現制御機構を解析するために、クロマチン免疫沈降 (ChIP) アッセイを行ったところ S 錐体オプシンをはじめとした錐体遺伝子のプロモーター領域で H3K27me3 や H2AK119Ubi のヒストン修飾が大きく減少していることを見出した (図)。また、これらのヒストン修飾を制御するポリコーム複合体 1 (PRC1) が *Samd7* と細胞核内で共局在することが明らかとなった。これらの結果から、*Samd7* は桿体視細胞において不必要な錐体遺伝子を PRC1 とともに抑制しており、*Samd7* 欠損マウスでは脱抑制により種々の錐体遺伝子が桿体視細胞で異常に高発現していることが明らかとなり、*Samd7* が PRC1 複合体の細胞種特異的サブユニットとして桿体視細胞におけるヒストン修飾を制御し、オプシンなどの錐体視細胞特異的遺伝子の発現抑制を行っていることを発見した。さらに、*Samd11* KO マウスおよび *Samd7/11* のダブル KO マウスを作製し、これらのマウスの表現型解析を通じて、網膜視細胞の発生におけるエピジェネティック機構の機能的意義を明らかにする。

ヒストン修飾を通じた網膜視細胞のアイデンティティ制御

