

【目的】 近年のゲノムワイドな解析により、非常に多くのヒトの遺伝子（約 30%と示唆される）で、転写開始直後に RNA ポリメラーゼ II（Pol II）がプロモーター近傍（転写開始点の 20~50 塩基下流）で一時的に停止していることが明らかとなった。Pol II の一時停止が解除され Pol II が新生 RNA 鎖の合成を再開するためには転写伸長因子の働きが必要である。ところが、これらの転写伸長因子が、どのようにして特定の遺伝子領域に時期特異的にリクルートされるのかについて未知であった。私はこれまでに、メディエーター複合体のサブユニット Med26 が、二つの異なる転写伸長因子複合体 Super elongation complex（SEC）と Little elongation complex（LEC）を、それぞれ異なる種類の遺伝子領域へとリクルートし、それらの遺伝子の転写伸長を促進することを明らかにした。さらに、最近の解析によって、Med26 と LEC は、snRNA（small nuclear RNA）遺伝子や複製依存性ヒストン遺伝子などの発現を制御することがわかった。snRNA 遺伝子や複製依存性ヒストン遺伝子の転写産物（メッセンジャーRNA : mRNA）はポリアデニル化（ポリ A 付加）されない。興味深いことに、Med26 と SEC は mRNA にポリ A がある腫瘍関連遺伝子（*c-Myc*, *Hox*）の転写を制御する一方で、Med26 と LEC はポリ A のない複製依存性ヒストン遺伝子や snRNA 遺伝子の転写を制御することがわかってきた。本研究では、Med26 が SEC や LEC と共役することによって Pol II の一時停止を解除し、さまざまな細胞や組織の増殖維持や分化への移行においてどのような役割を果たすのかについて解明する（図参照）。さらに Med26 が LEC と共役して、ポリ A のない遺伝子の転写を制御する機構に関して解明する。

【方法】 1. SEC がポリ A のある遺伝子の転写を制御し、LEC がポリ A のない遺伝子の転写を制御するのかについて解明する。2. LEC がポリ A のない遺伝子の転写を制御するメカニズムを明らかにする 3. Med26 が、さまざまな組織（血液、肝臓、脳など）においてどのような生理的役割を果たすのかについて解明する。

【結果】 本研究において、MED26 は LEC をリクルートすることで、mRNA にポリ A のない遺伝子群（snRNA 遺伝子や複製依存性ヒストン遺伝子など）の転写終結を制御し、mRNA にポリ A が付加されないように制御することを明らかにした。このように、MED26 は SEC と LEC を使い分けることによって、それぞれ mRNA にポリ A のある遺伝子とポリ A のない遺伝子の発現を制御することが明らかとなった。Med26 は SEC と共役し細胞増殖関連遺伝子の発現を促進する一方で、LEC と共役して細胞周期の S 期にヒストン遺伝子の発現を促進することで細胞増殖を促進する。今後、細胞分化の際に Med26 の機能が抑制され、細胞が増殖から分化へとスイッチするのかについての解明が重要となる。

Med26 と転写伸長因子複合体による Pol II の一時停止解除

