

【目的】スーパーエンハンサー（SEs）は遺伝子発現を強力に誘導するゲノム構造であり、がん悪性化シグナルの根幹をなす遺伝子発現ネットワークを確立する。核膜孔近傍に局在する SEs は、mRNA の核外輸送効率が高く、遺伝子発現に最適な環境（Gene-gating）であることがごく最近報告された。そのような核構造と結びついた SE の核内動態とその制御機序については不明である。本研究は、SE の形成因子であるとともに、SE 依存的に誘導されるがん遺伝子 TP63 に注目し、SE 形成機序を解明することを目的とした。

【方法】DNA-FISH 法、RNA-FISH 法、免疫蛍光染色法を組み合わせ、SE ならびに TP63 特異的 SE の核内空間における局在解析を行った。SE の局在制御における核膜孔構成因子 NUP153 の役割を調べるために、遺伝子干渉実験を行った。また、NUP153 と SE 領域ゲノム相互作用を調べるために ChIP-seq を実施した。

【結果】NUP153 との相互作用により、TP63 特異的 SE を含めた約 20% の SE は核膜周縁に局在し、TP63 - mRNA 核外輸送の効率が高く、遺伝子発現に有利な環境であることが明らかとなった。NUP153 をノックダウンした細胞では、SE が核膜孔近傍から核内へ移動し、TP63 の発現量は減少した。共焦点顕微鏡による NUP153 と SE 構成タンパク質の共局在化は観察できるが、免疫沈降法では、これら相互作用は検出できなかった。そこで、タンパク質に存在する天然変性領域（IDRs）を介した弱い分子間相互作用を再構成できる LAIP 法を創出し、分子間相互作用について調べた。LAIP 法により、NUP153 - BRD4 の相互作用が認められた。ChIP-seq 法による NUP153 のゲノム作用領域を解析したが、NUP153 が作用する近傍遺伝子の転写活性は NUP153 にほぼ依存しないことがわかった。これらより、相分離を介したタンパク質相互作用により、NUP153 は SE 形成と機能制御に関わることが明らかになった。

核膜孔複合体による SE 形成と機能制御メカニズム

