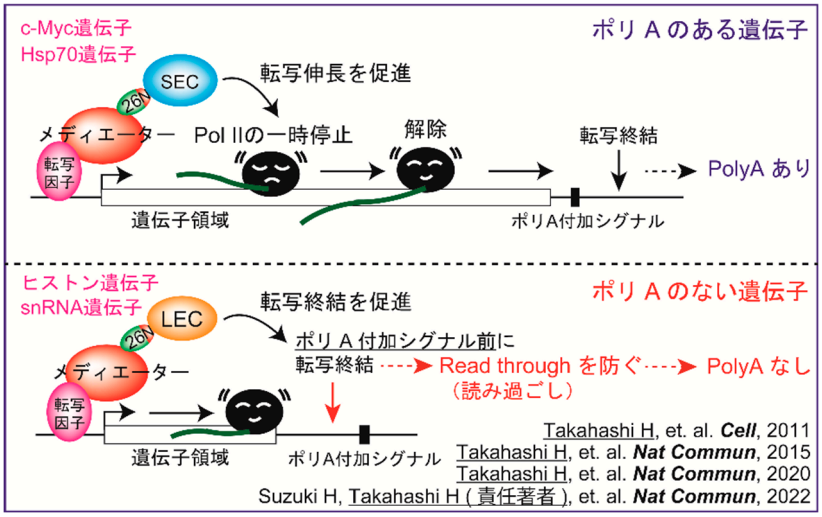
167 新たなPol II液滴形成による遺伝子発現制御機構の解明

横浜市立大学 大学院医学研究科 分子生物学分野　　高橋　秀尚

近年、遺伝子によっては、転写開始後に RNA ポリメラーゼⅡ（以下 PolⅡ）がプロモーター近傍（転写開始点から 20〜50 塩基下流）や転写終結領域で一時停止していることが明らかになり、遺伝子発現の制御において転写伸長や転写終結のプロセスが非常に重要な役割を果たしていることがわかってきた。特に PolⅡのプロモーター近傍における一時停止の解除には、P-TEFb や ELL/EAF などの転写伸長因子の働きが必要である。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、その N 末端ドメイン（NTD）によって、転写伸長因子を P-TEFb や ELL/EAF を含む複合体 “Super elongation complex”（SEC）と結合し、*c-Myc* や *Hsp70* などのがん関連遺伝子において、転写伸長を促進することを明らかにした【Takahashi H, et al. ***Cell***, 146(1), 92-104, 2011】。SEC は ELL/EAF、P-TEFb に加え MLL 融合パートナー因子の AF4、AFF4、AF9 や ENL をサブユニットとして有し、混合型急性白血病の発症に深く関与している【Lin C, Takahashi H, et al. ***Mol Cell***, 37(3), 429-437, 2010】。さらに、MED26 の NTD と結合するもう一つの新規複合体 “Little elongation complex”（LEC）を同定した。LEC は転写伸長因子の ELL/EAF に加えて、ICE1、ICE2 をサブユニットとして有する。MED26 を含むメディエーター複合体は LEC と結合することによって、核内構造体 Cajal 体において small nuclear RNA（snRNA）や複製依存性ヒストン遺伝子などの mRNA にポリ A を含まない遺伝子の転写終結を促進することを明らかにした【Takahashi H, et al. ***Nat Commun***, 6, 5941, 2015】。最近、MED26 が LEC と共役することによって、ポリ A 付加シグナルの前に PolⅡを一時停止させ、転写を終結させることで、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【Takahashi H, et al. ***Nat Commun***, 11(1), 1063, 2020】【Suzuki H, Takahashi H（責任著者）, et al. ***Nat Commun***, 13(1):2905, 2022】（図参照）。興味深いことに、MED26 はメディエーター複合体と共に SEC や LEC の標的遺伝子領域において液―液相分離による液滴を形成し、それらの遺伝子の発現を活性化することが明らかとなってきた【Suzuki H, Takahashi H(責任著者), et al. ***BioEssays***, 45(4):e2200178, 2023】。本研究では、MED26 によって形成される液滴の転写制御における役割を解明することを目的とする（論文投稿準備中）。

MED26 による液滴の形成機構やその転写制御における役割を解明するために、*in situ* ビオチン化による液滴構成因子（タンパク質、DNA、RNA）の網羅的同定法を確立した。この手法を用いて MED26 によって PolⅡと共に核内に形成される液滴の構成因子（タンパク質）を網羅的に同定した。さらに、さまざまな刺激によって MED26 を含むメディエーター複合体が標的遺伝子領域で液滴を形成する機構を解明するために、ストレス刺激時や血清刺激時における MED26 の核内における挙動を免疫蛍光染色やライブイメージング解析によって明らかとした。MED26 液滴の構成因子の候補が同定された（論文投稿準備中）。さらに、MED26 は熱ストレス刺激に応答して、LEC 標的遺伝子の存在する Cajal 体から解離し、熱ストレス Foci に集積することが明らかとなった（論文投稿準備中）。



MED26 による SEC と LEC の標的遺伝子の転写制御機構