

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1319 号	氏名	白濱 裕子
審査担当者	主査	古賀 浩徳	(印)
	副主査	齋藤 成昭	(印)
	副主査	渡部 功一	(印)
主論文題目： The E2F6 transcription factor is associated with the mammalian SUZ12-containing polycomb complex (転写因子 E2F6 は SUZ12 を含むポリコム複合体と相互作用する)			

審査結果の要旨 (意見)

本研究は、ポリコムグループ分子 (PcG) SUZ12 が転写因子 E2F ファミリーの中でも特異的に E2F6 と直接相互作用し、EZH2 とともに 3 者を含んだ複合体を形成することを初めて明らかにした研究である。各種遺伝子コンストラクトの精密な作成や、免疫沈降、ChIP アッセイ等を織り交ぜながら、全体として論理的かつ説得力のある結果を導き出している。そして予想に反して、E2F6 の転写抑制能が SUZ12-EZH2 複合体によって阻害されているという知見にたどり着いた。このようなユニークな E2F6 複合体の転写制御 (活性化) 機構が、細胞生物学的にどのような局面で作動し、どのような生理作用に結びついていくのかは今後の課題であるが、E2F6 の細胞周期依存的な発現や機能が示唆されており、幹細胞や治療抵抗性を示す癌幹細胞 (様細胞) などの特異的複製・増殖機能を有する細胞などにおける E2F6 の機能解析などへの道を開いた本研究は、学位に値する非常に優れた研究であると考えます。

論文要旨

ポリコムグループ分子 (PcG) SUZ12 は、ヒストンメチルトランスフェラーゼ EZH2 と複合体を形成し、遺伝子発現のエピジェネティック制御を介して、正常な細胞分化、発生に重要な役割を演じている。しかしながら、この PcG 複合体がどのような機序で標的遺伝子に動員されるかは不明な点が多い。本研究では、SUZ12 が部位特異的転写抑制因子 E2F6 と直接相互作用し、EZH2 と複合体を形成することを明らかにした。我々は、SUZ12 が E2F ファミリーの中で選択的に E2F6 と相互作用することを一過性強制発現系で示し、また E2F6 を含む SUZ12-EZH2 複合体を、Flag タグ SUZ12 安定発現 HEK293 細胞より精製した。さらにクロマチン免疫沈降法を用い、E2F6-SUZ12-EZH2 複合体の標的遺伝子を明らかにした。予想に反して、これらの遺伝子のプロモーター領域は、ヒストン H3-K27 のトリメチル化が弱く、EZH2 のノックダウンによって発現が低下した。転写抑制のみならず SUZ12-EZH2 の転写活性化機能が報告されており、SUZ12-EZH2 が物理的相互作用によって E2F6 の転写抑制を阻害し、標的遺伝子を活性化する可能性が示唆された。