

非コード RNA 転写に共役したクロマチン再編成の普遍的制御機構の解明

Mechanism of non-coding RNA transcription coupled chromatin remodeling

首都大学東京理学研究科 廣田 耕志

タンパク質をコードしない転写物（非コード RNA）は、ゲノムの広範な領域において転写されている。非コード RNA の中で遺伝子プロモーター領域において発現する転写物は、プロモーター非コード RNA と呼ばれており、遺伝子制御において機能することが知られている。このような RNA 転写は酵母からヒトにいたる広範な真核細胞に見られ、その重要性が注目されている。私は分裂酵母 *fbp1* 遺伝子上流で発現するプロモーター非コード RNA を発見し、メタボリックストレス応答性非コード RNA (mlonRNA) と名付け、そのクロマチン制御における役割について研究を行っている (Hirota *et al.* 2008)。これまで mlonRNA の転写に共役して、クロマチン構造の再編成が引き起こされる現象を発見している。一方、その分子機構や生命の普遍的システムなのかどうかなど、不明の点が多く残っている。本研究では、mlonRNA 転写によるクロマチン再編成の分子機構解明とゲノム制御における普遍性の検証のため、転写開始制御と減数分裂期組換え開始制御について解析を行った。

mlonRNA 転写開始に必須の新規シスエレメント mlonBOX を同定した (未発表)。この配列と転写因子結合領域の距離を変化させることで、転写因子結合領域のヒストンアセチル化、クロマチン再編成、およびその後の転写因子結合は mlonBOX から 290bp の範囲において効果的に誘導されることを見出し、mlonRNA 転写開始複合体が開始領域の下流において限定的なクロマチン再編成を誘導することを見出した (Senmatsu *et al.* 2019)。

mlonRNA 転写によるクロマチン再編成とゲノム機能調節における普遍性の検証のために、mlonBOX を減数分裂期組換え頻発領域の *ade6-M26* に移植する実験を行った。この領域は、*ade6* 遺伝子中の点変異であり、Atf1 と呼ばれる CRE 結合性転写活性化因子が結合することが知られている。また、この転写因子結合によってクロマチン再編成とその後の組換えが誘導されることが知られている (Hirota *et al.* 2007)。mlonBOX の移植によって新たな転写物が確認された。さらに、この新たな mlonRNA 転写領域に減数分裂期組換えが頻発することを見出した。また、この mlonBOX による転写活性化には M26 点変異などの転写因子を結合させる配列が必須であることを見いだした。これらの事実から、(1) mlonRNA 転写は *fbp1* 以外のゲノム領域でも機能し、転写のみならず組換えの誘導にも寄与すること、(2) 単独では機能せず、他の転写因子結合部位の下流において機能することが示唆された。さらにゲノム解析の結果から、mlonBOX と減数分裂期組換え頻発領域や転写開始部位との有意な相関が見られ、広範なゲノム機能の制御に関わることが示唆された。

【参考文献】

- Hirota K, Miyoshi T, Kugou K, Hoffman CS, Shibata T, Ohta K Stepwise chromatin remodelling by a cascade of transcription initiation of non-coding RNAs. *Nature* 456: 130-4 (2008)
- Senmatsu S, Asada R, Abe T, Hoffman CS, Ohta K, Hirota K. lncRNA transcriptional initiation induces chromatin remodeling within a limited range in the fission yeast *fbp1* promoter. *Sci. Rep.* 9 (1) 299 (2019)
- Hirota K., Steiner WW, Shibata T, Ohta K Multiple modes of chromatin configuration at natural meiotic recombination hot spots in fission yeast. *Eukaryot Cell* 6: 2072-80 (2007)