



がん遺伝子候補 (Jmjd2c, Plu1 など) や、がん抑制遺伝子候補 (Utx, Jmjd3 など) の酵素の発現を ON/OFF できる細胞株を樹立し、cDNA の大規模シーケンシングによる発現プロファイリングを行っている (東大新領域・菅野教授との共同研究)。本年度は、食道がんで高発現が見られる Jmjd2c 脱メチル化酵素が、Mdm2 がん遺伝子の発現上昇を誘導し、細胞内の p53 がん抑制遺伝子産物の減少を引き起こすことを明らかにした。その際、Mdm2 遺伝子発現制御領域に Jmjd2c がリクルートされ、その領域に存在するヒストン H3 の 9 番目のリジン (H3K9) の脱メチル化を介して、クロマチン構造を転写抑制状態から転写活性化状態に変換することを見いだした。このように、標的遺伝子の発現とともに、その発現制御領域でのヒストンの翻訳後修飾の変化を調べることで、がん細胞における遺伝情報発現異常の本質を理解していきたい。

### 3) メチル化制御酵素のヒストン以外の標的の探索

ルシフェラーゼレポーターを用いた転写制御活性の解析から、メチル化制御酵素のなかに、ヒストンだけでなく、p53, NFkB, AP1 などの転写制御因子や、Wnt シグナル経路の因子に直接的に影響を与える酵素 (Lsd1, Jmjd2a, Jmjd3, Smyd5, Whsc111 など) が存在することがわかった。いくつかのケース (Fos/Lsd1, Jun/Jmjd3 など) では、酵素と転写制御因子との相互作用を発見しており、現在、転写制御因子のメチル化の有無やその状態変化を調べている。こうした酵素の新しい作用メカニズムを解明するとともに、ヒストン以外の新規基質の探索をさらに進めることで、タンパク質の機能制御におけるメチル化修飾の普遍的な重要性を明らかにしたいと考えている。

### 4) がん関連遺伝子候補 Jmjd5 の機能解析

同定した候補のうち、Jmjd5 遺伝子産物は、ヒストン脱メチル化酵素のモチーフ JmjC ドメインを持つものの、それ単独での酵素活性が検出されていないユニークなタンパク質である。私たちは、Jmjd5 の生理機能や発がんにおける役割を解明するために、Jmjd5 conditional KO マウスを作製した。これまでに、Jmjd5 遺伝子の欠損により、胚性致死が引き起こされること、その際、細胞周期の制御因子 p21 の発現の亢進が見られることがわかった。また、p53 遺伝子や p21 遺伝子の KO マウスとの交配実験から、Jmjd5 と p53・p21 シグナル経路との間の遺伝学的な相互作用を示唆する結果が得られている。さらに、いくつかの組織で特異的な機能を担っていることが示唆されるため、conditional KO マウスを用いて、血液・血管細胞、神経細胞、破骨細胞での機能を調べる共同研究も進行している。

< 発表論文 >

原著

1. Ishimura A, Terashima M, Kimura H, Akagi K, Suzuki Y, Sugano S and Suzuki T. Jmjd2c histone demethylase enhances the expression of Mdm2 oncogene. Biochem. Biophys. Res. Commun. 389(2), 366-371, 2009.

< 学会発表 >

国際学会

1. Suzuki T, Terashima M and Ishimura A. Involvement of histone methyltransferases and demethylases in mouse retrovirus-induced leukemia/lymphoma. The 9th Awaji International Forum on Infection and Immunity, September 2009, Awaji, Japan.

国内学会

1. Suzuki T, Terashima M, Ishimura A, Sugano S and Yoshida M. Involvement of protein methyltransferases and demethylases in oncogenesis identified by viral insertional mutagenesis. 第 68 回日本癌学会学術総会 (横浜 2009 年 10 月)
2. Ishimura A and Suzuki T. Functional analysis of Jmjd5, a candidate cancer gene identified by retroviral insertional mutagenesis. 第 68 回日本癌学会学術総会 (横浜 2009 年 10 月)
3. Terashima M, Ishimura A, Kimura H, Suzuki Y, Sugano S and Suzuki T. Transcriptional regulation by the JmjC-domain-containing proteins involved in cancer. 第 32 回分子生物学会年会 (横浜 2009 年 12 月)
4. Ishimura A, Minehata K, Terashima M, Hara T and Suzuki T. Functional analysis of Jmjd5, a candidate cancer gene identified by retroviral insertional mutagenesis. 第 32 回分子生物学会年会 (横浜 2009 年 12 月)