

2024 年 3 月

<海外文献紹介 2024 年 3 月号>

Asymmetric distribution of parental H3K9me3 in S phase silences L1 elements.

Zhiming Li, et al.

***Nature* 623:643-651 (2023), DOI: 10.1038/s41586-023-06711-3.**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37938774/>

LINE (long interspersed nuclear element; LINE-1)レトロトランスポゾンなどの反復 DNA はもともと「ジャンク DNA」とも呼ばれ、哺乳類のゲノムの半分以上を占める無機能的な DNA と考えられてきましたが、遺伝子制御、クロマチン構造、ゲノムの安定性維持などの重要な役割が明らかになってきています。LINE-1 はがんや心疾患などの病気、早老症患者で増加することも明らかになっており、老化や様々な疾患に大きく関連します。LINE-1 を含む反復 DNA 配列の転写は DNA メチル化や H3K9me3 などのヒストン修飾により抑制されます。H3K9me3 がヘテロクロマチンのサイレンシングの確立と維持に果たす役割については広く研究されてきましたが、複製中の DNA 鎖での親 H3K9me3 の配分機構は解明されていませんでした。本論文では親 H3K9me3 は優先的に複製フォークのリーディング鎖に移され、この非対称な分布は主に LINE-1 部分で起こり、LINE-1 発現を抑制することを明らかにしました。

細胞有糸分裂時の DNA 複製の鋳型は、DNA の合成方向と複製フォークの進行方向が一致するリーディング鎖と、DNA の合成方向と複製フォークの進行方向が逆になり DNA 断片を順次連結するラギング鎖の 2 種類存在し、リーディング鎖側でより早く DNA 複製が進

行します。特異的な翻訳後修飾を受けた親ヒストンは DNA 複製フォークのリーディング鎖とラギング鎖に均等に転移すると考えられていました。まず、マウス ES 細胞で細胞分裂中のメチル化親ヒストンの分布を eSPAN 法で調べました。親ヒストンの H3K9me2、H3K27me3、H4K20me3 などは複製のリーディング鎖とラギング鎖に均等に分布していましたが、予想外に親 H3K9me3 のみリーディング鎖側に非対称分布していました。この非対称分布が起こるゲノムの特徴調べたところ、特に LINE-1 で親 H3K9me3 の非対称分布が起きていました。これまでの研究で、TASOR、MPP8、PPHLN1 で構成される HUSH 複合体が LINE-1 発現を抑制することが明らかになっています。実際に、親 H3K9me3 の非対称分布と HUSH 複合体サブユニット TASOR の分布が相関し、HUSH 複合体欠損は親 H3K9me3 の非対称分布が減少しました。また、リーディング鎖 DNA ポリメラーゼ Pol ϵ がリーディング鎖への親ヒストンの転移を促進することも明らかになっています。Pol ϵ サブユニットである POLE3 または POLE4 欠損細胞は複製時の親 H3K9me3 のリーディング鎖非対称分布が有意に減少し、非対称分布における Pol ϵ の寄与も示されました。HUSH 複合体と Pol ϵ が直接結合することも確認しています。これらの結果から、HUSH 複合体が DNA 複製フォークのリーディング鎖に沿って移動し、Pol ϵ と相互作用しながら親 H3K9me3 のリーディング鎖 LINE-1 への転移を促進することが示されました。

最後に、H3K9me3 の非対称分布が DNA 複製中の LINE-1 発現を抑制するかどうかを調べました。ES 細胞の HUSH 複合体または Pol ϵ のサブユニットを欠失させて親 H3K9me3 の非対称分布を抑制すると S 期におけるリーディング鎖 LINE-1 発現が増加しました。これらの欠損細胞で γ -H2AX が増加することから、複製時の親ヒストンの非対称分布は LINE-1 発現を抑制し、DNA 損傷の抑制機構として機

能していることを示しました。

本研究では、複製がより早く進行するリーディング鎖側の LINE-1 に優先的に親 H3K9me3 を転移して発現をいち早く抑制する予想外の細胞保護戦略が明らかになりました。このような抑制機構が存在することからも LINE-1 の生物学的重要性が予想されます。一方、LINE-1 が過剰な免疫応答を制御する正の機能も報告されていることから、生物は LINE-1 を発現調節し活用しながら進化しているのかもしれない。

(文責：澁谷修一)