

「エピゲノム酵素 SETDB1 が遺伝子発現を抑制する二種類の仕組みを明らかにしました」

脂肪細胞は全身のエネルギー代謝を制御し、その機能破綻は肥満を伴う生活習慣病の発症に関わります。前駆脂肪細胞の成熟脂肪細胞への分化は、エピゲノムを介した遺伝子発現プログラムによって制御される。SETDB1 (SET Domain Bifurcated 1) はヒストン H3 の 9 番目のリジン (H3K9) のメチル化酵素であり、内在性レトロウイルスや発生に関わる遺伝子発現を抑制します。我々は以前、SETDB1 が転写活性化と抑制化に働く二種類のヒストン修飾を有するクロマチンドメイン (H3K4/H3K9me3 二価クロマチンドメイン) の形成に関わり、前駆脂肪細胞において脂肪細胞分化を制御するマスター遺伝子 (*Cebpa*, *Pparg*) の発現を抑制することを明らかにしました (Matsumura Y. et al., *Mol Cell*, 2015)。近年、ヒト由来 SETDB1 は翻訳後修飾の一つであるモノユビキチン化修飾を受け、それによりメチル化酵素活性が活性化され、胚性幹細胞において内在性レトロウイルスを抑制することが報告された (Sun L. and Fang J. *Mol Cell*, 2016)。しかし、脂肪細胞分化および *Cebpa*, *Pparg* 遺伝子発現の制御において、SETDB1 のユビキチン化修飾の役割は不明でした。

我々はマウス 3T3-L1 前駆脂肪細胞において、酵素活性を有する SET ドメインに存在する 885 番目のリジンがユビキチン化されることを確認しました。885 番目のリジンをアラニンに変換した K885A 変異体はユビキチン化されず、ヒストンメチル化活性を失ったにも関わらず、予想に反して *Cebpa* と *Pparg* 遺伝子発現と脂肪細胞分化を抑制しました。この仕組みとして、*Cebpa* 遺伝子の H3K9 メチル化制御が別のメチル化酵素 *Suv39H1* と *Suv39H2* によって代償されるメカニズムを見出しました。一方、H3K4/H3K9me3 二価クロマチンドメインを有するが脂肪細胞分化に直接関係しない *Tril* と *Gas6* 遺伝子は、K885A 変異体によって抑制されませんでした。以上のことから、SETDB1 はユビキチン依存的と非依存的という 2 つの機構によって遺伝子発現を制御することが解明されました。今後 SETDB1 の翻訳後修飾を介したエピジェネティックなエネルギー代謝制御の解明は、肥満を伴う生活習慣病の予防、新薬の開発に繋がると考えられます。

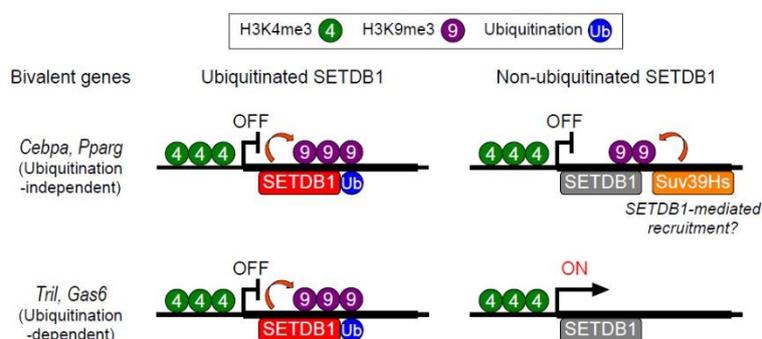


図. SETDB1 による標的遺伝子の発現抑制のモデル図. SETDB1 は *Cebpa*, *Pparg* 遺伝子をユビキチン化非依存的に抑制します。一方、SETDB1 は *Tril*, *Gas6* 遺伝子をユビキチン化依存的に抑制します。