

Chd5 Regulates MuERV-L/MERVL Expression in Mouse Embryonic Stem Cells Via H3K27me3 Modification and Histone H3.1/H3.2

林, 正康

<https://doi.org/10.15017/1654730>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

(別紙様式2)

氏名	林 正康			
論文名	Chd5 Regulates MuERV-L/MERVL Expression in Mouse Embryonic Stem Cells Via H3K27me3 Modification and Histone H3.1/H3.2			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	伊藤 隆司
	副査	九州大学	教授	中山 敬一
	副査	九州大学	教授	中島 欽一

論文審査の結果の要旨

Chromodomain Helicase DNA binding protein 5 (Chd5)は、神経系組織への分化や精子形成に必須であるとともに、様々な腫瘍においてがん抑制因子として機能することが知られている。Chd5は、27番目のリシン残基がトリメチル化されたヒストンH3 (H3K27me3)や4番目のリシン残基が未修飾のヒストンH3を認識することから、クロマチン構造の制御を行うクロマチンリモデリング因子であると考えられているが、その作用メカニズムはよく理解されていない。

申請者らは、CRISPR/Cas9を用いてChd5遺伝子を完全に欠失したマウス胚性幹細胞株を作成し、RNA-SeqやH3K4me3、H3K27me3、ヒストンH3.1/H3.2およびH3.3に対するChIP-Seqを用いて、野生株との比較解析を行った。その結果、Chd5遺伝子の欠失は、遺伝子発現やクロマチン構造に対してほとんど効果を及ぼさないものの、2細胞期特異的遺伝子群の発現を誘導することが明らかになった。2細胞期特異的遺伝子の発現は、近傍に存在するレトロトランスポゾンMuERV-L/MERVLに影響を受けることが報告されている。そこで、MuERV-L/MERVLの発現および近傍のクロマチン構造を詳細に検討したところ、発現が増強したコピーの周辺では、Chd5遺伝子の欠失によって、ヒストンH3.1/H3.2が増加する一方でH3K27me3は減少していた。したがって、Chd5は、ヒストンH3.1/H3.2のクロマチンからの除去と抑制性ヒストン修飾であるH3K27me3の増加を介して、MuERV-L/MERVLの発現を抑制するものと考えられた。

以上の結果は、Chd5の作用機序の一端を明らかにすることによって、この方面の研究に新たな知見を加えた意義あるものと考えられる。

本論文についての試験においては、まず研究目的・方法・実験結果などについて申請者に説明を求めた。続いて、各調査委員が専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについても概ね満足すべき回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。