

A histone H3.3K36M mutation in mice causes an imbalance of histone modifications and defects in chondrocyte differentiation

阿部, 周策

<https://hdl.handle.net/2324/4475004>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏 名：阿部 周策

論 文 名：A histone H3.3K36M mutation in mice causes an imbalance of histone modifications and defects in chondrocyte differentiation

(マウスにおけるヒストン H3.3K36M 変異はヒストン修飾の不均衡と軟骨分化の障害を引き起こす)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

ヒストンのリシンからメチオニンへの変異(K-to-M 変異)はヒトの悪性腫瘍のドライバー変異として同定されてきた。興味深いことに、これら‘oncohistone’変異はヒストンメチル基転移酵素の活性を阻害するため、ヒストン修飾の役割を研究する上で有用な道具としてもちいることができる。本研究では、ゲノム編集をもちい、内在の *H3f3b* 遺伝子座においてヒストン H3.3K36M 変異を誘導できるマウス系統を作製した。H3.3K36M はヒトの軟骨芽細胞腫の原因変異として同定されているため、この変異を胎仔期のマウス肢軟骨系譜において誘導して研究を行った。その結果、H3.3K36M がゲノムワイドな H3K36 ジメチル化修飾(以下 H3K36me2)の減少と軟骨の分化障害を来たすことを見出した。重要なことに、H3K36me2 集積の減少は正常な H3K27 トリメチル化修飾(以下 H3K27me3)の分布の破綻を伴っていた。さらに、H3K27me3 集積の変化、特に遺伝子制御領域での集積減少は HoxA クラスター遺伝子をはじめとする肢形成に重要な一連の遺伝子群の発現異常と関連していた。したがって、生体内での H3.3K36M 誘導を通じて、H3K36me2 と H3K27me3 間の均衡が正常な軟骨分化/肢形成のために重要であることが明らかになった。ヒストンのリシンからメチオニンへの変異(K-to-M 変異)はヒトの悪性腫瘍のドライバー変異として同定されてきた。興味深いことに、これら‘oncohistone’変異はヒストンメチル基転移酵素の活性を阻害するため、ヒストン修飾の役割を研究する上で有用な道具としてもちいることができる。本研究では、ゲノム編集をもちい、内在の *H3f3b* 遺伝子座においてヒストン H3.3K36M 変異を誘導できるマウス系統を作製した。H3.3K36M はヒトの軟骨芽細胞腫の原因変異として同定されているため、この変異を胎仔期のマウス肢軟骨系譜において誘導して研究を行った。その結果、H3.3K36M がゲノムワイドな H3K36 ジメチル化修飾(以下 H3K36me2)の減少と軟骨の分化障害を来たすことを見出した。重要なことに、H3K36me2 集積の減少は正常な H3K27 トリメチル化修飾(以下 H3K27me3)の分布の破綻を伴っていた。さらに、H3K27me3 集積の変化、特に遺伝子制御領域での集積減少は HoxA クラスター遺伝子をはじめとする肢形成に重要な一連の遺伝子群の発現異常と関連していた。したがって、生体内での H3.3K36M 誘導を通じて、H3K36me2 と H3K27me3 間の均衡が正常な軟骨分化/肢形成のために重要であることが明らかになった。

