

研究助成 2022 – がん領域 –

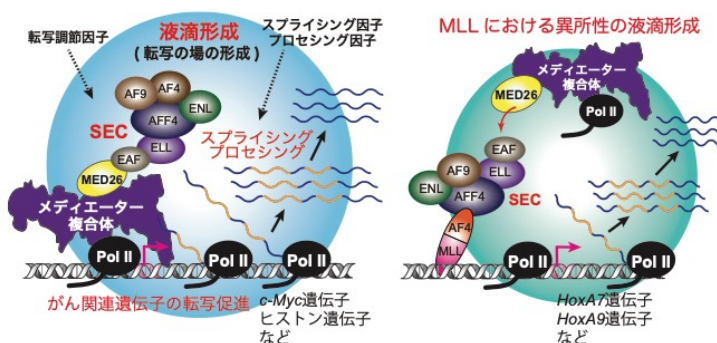
研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	横浜市立大学大学院医学研究科・分子生物学分野
氏 名	鈴木 秀文
研究テーマ	新規マルチオミクス解析を駆使した Mediator Body によるがん遺伝子異常活性化機構の解明

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
(図表、写真等の貼付を含む)

遺伝子の発現は緻密に制御されており、その制御機構の破綻は、がんや白血病などのさまざまな腫瘍を引き起こす。メディエーター複合体のサブユニットの1つである MED26 は、RNA ポリメラーゼ II (Pol II) による RNA 合成をゲノムワイドに制御する、重要な転写活性化因子であることがわかっている。最近のわれわれの研究から、MED26 は分子全体の 70%以上が天然変性領域で構成されている天然変性タンパク質であり、核内で液滴を形成することがわかってきた。このことから、MED26 を中心とした液滴 "Mediator Body" (MBs) が、遺伝子発現の促進に重要な役割を果たしている可能性がある。がん関連遺伝子領域に MBs が形成されることで、RNA 合成から RNA のプロセッシング・品質管理までが統合的に制御される、新規の遺伝子発現制御モデルが考えられた (図 I)。本研究では、MBs による未知の転写制御機構を解明することを目的として、イメージング手法による刺激・ストレス依存的な MBs 形成の解析、ハイスループットシーケンサーを用いたゲノムワイドな転写解析、独自の"液滴空間のビオチン標識手法"を応用したマルチオミクス解析を行った。さらに、がん細胞において MBs の働きを特異的に阻害することで腫瘍増殖を抑えることができると考え、これを実現するために、人工知能を用いた *in silico* スクリーニングによって MBs 阻害剤候補化合物のスクリーニングを行なった。

図 I. 研究開始当初のモデル
~Mediator Bodyが遺伝子発現を統合的に制御する分子機構に着目~



転写の場として Mediator Body が形成されることで、RNA 合成や RNA プロセッシング (品質管理) が一体となって制御される可能性を検証する

解析の結果、MBs は刺激やストレス応答時に形成されることが明らかとなり、MBs による転写制御が刺激・ストレス応答や疾患発症に重要な役割を担う可能性が考えられた。液滴が形成される機構について詳細な解析を行なったところ、MBs の形成は MED26 の天然変性領域のリン酸化修飾によって制御されることが示唆された。独自の空間標識手法を用いたマルチオミクス解析によって MBs の構成因子を網羅的に同定したところ、MBs には多数の RNA 代謝に関わる制御因子が濃縮されていることが明らかとなった。これらの結果から、刺激やストレス応答依存的な MED26 のリン酸化調節が MBs 形成のスイッチとなり、MBs 標的遺伝子に“転写の場”が形成されることで遺伝子発現が統合的に制御される、新しい制御モデルが考えられた。このモデルでは、転写のハブとして働くメディエーター複合体の液滴が MED26 天然変性領域のリン酸化によって制御されるという点で独創的であり、今後さらに詳細な分子機構を明らかとしていく。また、MBs 阻害剤候補化合物の *in silico* スクリーニングの結果、60 個以上の阻害剤候補化合物が見つかった。今後は MBs 阻害剤の開発に向けて、これらの化合物について MED26 への結合性を評価していく必要がある。本研究助成を受けて、これまでに 4 報の国際学術論文を発表した。

研究助成 2022 – がん領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	横浜市立大学大学院医学研究科・分子生物学分野
氏 名	鈴木 秀文
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。 	
1	Keisuke Noguchi*, <u>Hidefumi Suzuki</u> *(共同筆頭著者), Ryota Abe*, Keiko Horiuchi, Rena Onoguchi-Mizutani, Nobuyoshi Akimitsu, Shintaro Ogawa, Tomohiko Akiyama, Yoko Ike, Yoko Ino, Yayoi Kimura, Akihideo Ryo, Hiroshi Doi, Fumiaki Tanaka, Yutaka Suzuki, Atsushi Toyoda, Yuki Yamaguchi, Hidehisa Takahashi, Multi-omics analysis using antibody-based <i>in situ</i> biotinylation technique suggests the mechanism of Cajal body formation. <i>Cell Reports</i> 43, 114734, 2024, 査読有り
2	Kazuki Furugori, <u>Hidefumi Suzuki</u> *(責任著者), Ryota Abe, Keiko Horiuchi, Tomohiko Akiyama, Tomonori Hirose, Atsushi Toyoda, Hidehisa Takahashi, Chimera RNA transcribed from integrated HPV18 genome with adjacent host genomic region promotes oncogenic gene expression through condensate formation. <i>Genes to Cells</i> 29, 532-548, 2024 査読有り
3	RNA Foci in Two bi-Allelic RFC1 Expansion Carriers. Taishi Wada, Hiroshi Doi, Masako Okubo, Mikiko Tada, Naohisa Ueda, <u>Hidefumi Suzuki</u> , Wakana Tominaga, Haruki Koike, Hiroyasu Komiya, Shun Kubota, Shunta Hashiguchi, Haruko Nakamura, Keita Takahashi, Misako Kunii, Kenichi Tanaka, Yosuke Miyaji, Tuichi Higashiyama, Eriko Koshimizu, Satoko Miyatake, Masahisa Katsuno, Satoshi Fujii, Hidehisa Takahashi, Naomishi Matsumoto, Hideyuki Takeuchi, Fumiaki Tanaka. <i>Annals of Neurology</i> 95, 607-613, 2024, 査読有り
4	<u>Hidefumi Suzuki</u> , Kazuki Furugori, Ryota Abe, Shintaro Ogawa, Sayaka Ito, Tomohiko Akiyama, Keiko Horiuchi, Hidehisa Takahashi, MED26-containing Mediator may orchestrate multiple transcription processes through organization of nuclear bodies. <i>BioEssays</i> 45, e2200178, 2023 査読有り
5	
6	
7	
8	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024年11月	第47回日本分子生物学会年会（福岡）口頭発表（招待講演） 鈴木秀文, 阿部 竜太, 沢津橋 俊, 池 陽子, 古郡 華月, 小川 真太郎, 豊田 敦, 鈴木 穰, 井野 洋子, 木村 弥生, 堀内 恵子, 秋山 智彦, 石川 博子, 廣瀬 智威, 高橋 秀尚: Mediator Body による遺伝子発現制御機構の解明
2	2024年1月	第41回染色体ワークショップ・第22回核ダイナミクス研究会（小田原）ポスター発表 鈴木秀文, 阿部竜太, 池陽子, 古郡華月, 小川真太郎, 豊田敦, 鈴木穰, 井野洋子, 木村弥生, 秋山智彦, 石川博子, 廣瀬智威, 山本達郎, 斉藤典子, 山口雄輝, 高橋秀尚: メディエーター複合体の液滴による遺伝子発現制御機構
3	2023年11月	第96回日本生化学会大会（福岡）口頭発表（招待講演） 鈴木秀文, 阿部竜太, 池 陽子, 古郡華月, 小川真太郎, 豊田敦, 鈴木穰, 井野洋子, 木村弥生, 秋山智彦, 石川博子, 廣瀬智威, 山本達郎, 斉藤典子, 山口雄輝, 高橋秀尚: メディエーター複合体の液滴による転写ユニティ制御機構の解明.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2025年1月	第42回染色体ワークショップ・第23回核ダイナミクス研究会（大分）口頭発表 鈴木 秀文, 阿部 竜太, 沢津橋 俊, 池 陽子, 古郡 華月, 伊藤 清香, 小川 真太郎, 豊田 敦, 鈴木 穰, 井野 洋子, 木村 弥生, 堀内 恵子, 秋山 智彦, 高橋 秀尚: Mediator Body による遺伝子発現制御機構の解明
2		
3		
4		
5		
6		