

Title	腫瘍抑制遺伝子SMARCB1による遺伝子発現調節機構に関する研究
Sub Title	Coordinated gene expression regulation by tumor suppressor SMARCB1
Author	中山, タラント ロバート(Nakayama, Robert)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>腫瘍抑制遺伝子SMARCB1を欠損した異常なSWI/SNF複合体による遺伝子発現制御の仕組みを解析するため、SMARCB1欠損がん細胞株にSMARCB1を強制発現させて、増殖能の変化、RNA-seq法を用いて遺伝子発現の変化、ChIP-seq法を用いてSWI/SNF複合体や各ヒストンマークのゲノム上の占有部位や占有率の変化を解析した。多くのSMARCB1欠損細胞株でSMARCB1の強制発現により細胞増殖が著しく抑制された。SWI/SNF複合体の主要なサブユニットに対する抗体を用いたChIP-seq法では、解析したすべての細胞株においてSMARCB1の強制発現によりSWI/SNF複合体のゲノム上の占有率が有意に増加した。SMARCB1の強制発現によりH3K27acの占有率が有意に増加したのに対し、H3K4me3には有意な変化を認めなかったことから、SMARCB1はSWI/SNF複合体によるエンハンサーを特異的に活性化することが明らかとなった。また、バイバレント領域のプロモーターにおいて、SUZ12、およびH3K27me3の占有率低下が認められたことから、SMARCB1の強制発現によりSWI/SNF複合体はポリコーム抑制複合体2と競合することで、バイバレント領域のプロモーターを活性化することが明らかとなった。以上の結果より、SMARCB1の欠損はSWI/SNF複合体のクロマチンとの相互作用を不安定化させ、SWI/SNF複合体のゲノム上の占拠率を低下させることで、遺伝子発現調節の異常をもたらしていることが示唆された。SMARCB1欠損変異SWI/SNF複合体による異常な遺伝子発現調節の分子機構が明らかとなり、SMARCB1欠損腫瘍のみならず、SWI/SNF複合体の異常による様々な疾患の病態解明のための重要な知見を得た。</p> <p>In order to elucidate the underlying mechanism and to identify direct genetic targets of SMARCB1-deficient aberrant SWI/SNF complexes, we comprehensively evaluated the effects of SMARCB1 reintroduction in SMARCB1-deficient cancer cell lines at the levels of proliferation, global transcriptional signature (RNA-seq), and genome-wide localization (ChIP-seq). Reintroduced SMARCB1 significantly suppressed the proliferation of nearly all SMARCB1-deficient cancer cell lines. As SWI/SNF chromatin remodeling complexes contain several DNA and histone-binding domains, we sought to determine whether SMARCB1 loss alters the stability of BAF complexes on chromatin. SMARCB1 loss destabilizes SWI/SNF complexes on chromatin, with little change in complex assembly or integrity.</p> <p>To examine the effect of SMARCB1 rescue on SWI/SNF complex targeting and gene regulation, we performed chromatin IP of SWI/SNF complexes followed by sequencing (ChIP-seq) using antibodies to core SWI/SNF complex subunits. We observed a gain of genome-wide SWI/SNF complex occupancy upon rescue of SMARCB1 in SMARCB1-deficient cell lines. These results indicate that the primary biophysical consequence of SMARCB1 loss is decreased affinity of SWI/SNF complexes for chromatin, suggesting alterations in their genome-wide chromatin occupancy and regulatory capacity. These results provide us with a fundamental insight into the mechanisms of other SWI/SNF complex associated diseases as well as the oncogenesis of SMARCB1-deficient cancer.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180323

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	専任講師(有期・医学部)	補助額	300 (A) 千円
	氏名	中山 タラント ロバート	氏名 (英語)	Robert Nakayama		
研究課題 (日本語)						
腫瘍抑制遺伝子 SMARCB1 による遺伝子発現調節機構に関する研究						
研究課題 (英訳)						
Coordinated gene expression regulation by tumor suppressor SMARCB1						
1. 研究成果実績の概要						
<p>腫瘍抑制遺伝子 SMARCB1 を欠損した異常な SWI/SNF 複合体による遺伝子発現制御の仕組みを解析するため、SMARCB1 欠損がん細胞株に SMARCB1 を強制発現させて、増殖能の変化、RNA-seq 法を用いて遺伝子発現の変化、ChIP-seq 法を用いて SWI/SNF 複合体や各ヒストンマークのゲノム上の占有部位や占有率の変化を解析した。多くの SMARCB1 欠損細胞株で SMARCB1 の強制発現により細胞増殖が著しく抑制された。SWI/SNF 複合体の主要なサブユニットに対する抗体を用いた ChIP-seq 法では、解析したすべての細胞株において SMARCB1 の強制発現により SWI/SNF 複合体のゲノム上の占有率が有意に増加した。SMARCB1 の強制発現により H3K27ac の占有率が有意に増加したのに対し、H3K4me3 には有意な変化を認めなかったことから、SMARCB1 は SWI/SNF 複合体によるエンハンサーを特異的に活性化することが明らかとなった。また、バイバレント領域のプロモーターにおいて、SUZ12、および H3K27me3 の占有率低下が認められたことから、SMARCB1 の強制発現により SWI/SNF 複合体はポリコム抑制複合体 2 と競合することで、バイバレント領域のプロモーターを活性化することが明らかとなった。以上の結果より、SMARCB1 の欠損は SWI/SNF 複合体のクロマチンとの相互作用を不安定化させ、SWI/SNF 複合体のゲノム上の占拠率を低下させることで、遺伝子発現調節の異常をもたらしていることが示唆された。SMARCB1 欠損変異 SWI/SNF 複合体による異常な遺伝子発現調節の分子機構が明らかとなり、SMARCB1 欠損腫瘍のみならず、SWI/SNF 複合体の異常による様々な疾患の病態解明のための重要な知見を得た。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>In order to elucidate the underlying mechanism and to identify direct genetic targets of SMARCB1-deficient aberrant SWI/SNF complexes, we comprehensively evaluated the effects of SMARCB1 reintroduction in SMARCB1-deficient cancer cell lines at the levels of proliferation, global transcriptional signature (RNA-seq), and genome-wide localization (ChIP-seq). Reintroduced SMARCB1 significantly suppressed the proliferation of nearly all SMARCB1-deficient cancer cell lines. As SWI/SNF chromatin remodeling complexes contain several DNA and histone-binding domains, we sought to determine whether SMARCB1 loss alters the stability of BAF complexes on chromatin. SMARCB1 loss destabilizes SWI/SNF complexes on chromatin, with little change in complex assembly or integrity.</p> <p>To examine the effect of SMARCB1 rescue on SWI/SNF complex targeting and gene regulation, we performed chromatin IP of SWI/SNF complexes followed by sequencing (ChIP-seq) using antibodies to core SWI/SNF complex subunits. We observed a gain of genome-wide SWI/SNF complex occupancy upon rescue of SMARCB1 in SMARCB1-deficient cell lines. These results indicate that the primary biophysical consequence of SMARCB1 loss is decreased affinity of SWI/SNF complexes for chromatin, suggesting alterations in their genome-wide chromatin occupancy and regulatory capacity. These results provide us with a fundamental insight into the mechanisms of other SWI/SNF complex associated diseases as well as the oncogenesis of SMARCB1-deficient cancer.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
McBride MJ	The SS18-SSX Fusion Oncoprotein Hijacks BAF Complex Targeting and Function to Drive Synovial Sarcoma.	Cancer Cell	2018 Jun 11;33(6):1128-1141.e7.			
中山ロバート	腫瘍抑制遺伝子 SMARCB1 の導入による SWI/SNF 複合体を介したエンハンサーおよびバイバレント領域のプロモーターの活性化.	第 33 回日本整形外科学会基礎学術集会	2018 年 10 月			
中山ロバート	Genome-wide mistargeting of oncogenic SWI/SNF complexes in SMARCB1-deficient cancers	第 77 回日本癌学会学術集会	2018 年 9 月			