

1. 研究課題名：転写メディエーターによる転写制御と生理的意義の研究

2. 研究期間：平成14年度～平成18年度

3. 研究代表者：石井 俊輔（独立行政法人理化学研究所・分子遺伝学研究室・主任研究員）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

遺伝子のエンハンサーやサイレンサーに結合する因子は、基本転写因子と直接相互作用せず、両者の間には、ブリッジ役の分子が存在する。このブリッジ役を果すコアクティベーターやコリプレッサーなどの転写メディエーターは、大きな複合体を形成しており、それぞれヒストンアセチル化酵素、および脱アセチル化酵素を構成因子として含む。このように、転写メディエーターは、ヒストンの修飾を介して、クロマチン構造を変化させることによって、転写を制御する。転写メディエーターの研究によって、従来の転写制御に関するいくつかの常識が覆されてきた。まず特筆すべきは転写活性化因子と抑制因子の区別がなくなりつつあることである。いくつかのDNA結合因子はコアクティベーターとコリプレッサーの両方に結合することが示され、コアクティベーターと結合すると転写を活性化し、コリプレッサーと結合すると転写を抑制する。DNAに結合する転写因子がコアクティベーターとコリプレッサーをどのように使い分けているのかは転写制御にとって重要な問題である。また「細胞外シグナルによる転写制御」についても、転写メディエーターは予想以上に大きな役割を果たしている。本研究では幾つかの観点から、転写メディエーターに関する研究を遂行し、転写制御のメカニズムを明らかにすることを目的とした。本研究は、転写制御メカニズムを理解すると共に、発生・分化や細胞がん化などのメカニズムを理解するためにも重要である。

(2) 研究成果の概要

Wnt-1シグナルがコリプレッサーHIPK2を活性化し、これを介して、転写因子Mybの活性を抑制することを明らかにした。また、Schnurri-2が、BMPシグナルによって、細胞質から核内へ移行し、コアクティベーターと複数の転写因子との足場因子として機能することを見出した。このように、細胞外シグナルによるメディエーターの活性制御について、重要な知見が得られた。また、コリプレッサーSkiが転写因子Gli3の活性を制御して、形態形成を制御することを明らかにした。そして、転写コアクティベーターとして機能する乳がん抑制因子BRCA1が、転写因子ATF-2と一緒にアポトーシス関連遺伝子の転写を誘導し、乳がん発症を抑制していることを見出した。このように、メディエーターの生理的役割についても、興味深い知見が得られた。また、転写因子c-Mybには、コリプレッサーとコアクティベーターとが競合的に結合すること、そして、がん抑制遺伝子産物p53とc-Mybとの複合体には、コリプレッサーが優先的に結合することを見出し、コアクティベーターとコリプレッサーの使い分けの機構を理解する上で、有用な知見が得られた。また、ヘテロクロマチン形成に関与する転写因子複合体を解析し、核内ドメイン形成機構や、細胞分裂の制御機構を理解するために、鍵となる知見が得られた。以上のように、転写メディエーターを介した転写制御メカニズムとその生理機能に関して、重要な研究成果が得られた。

5. 審査部会における所見

A（期待どおり研究が進展した）

本研究では、生理的なシグナルに対応した転写制御の分子機構解明に、メディエーターとコリプレッサーの視点から挑み、オリジナリティーにあふれる成果を上げた。当初設定された各々の課題について着実な成果を上げ、中でもMybとATF-2の成果は特筆されるものであり、研究目的は十分に達成されたと評価する。本研究代表者は、基本転写装置へのシグナル伝達のメカニズム解明に向けて着実に成果を積み重ね、本分野の国際的フロンティアランナーとして貢献していることは特筆される。また、本研究は細胞の動態、形質維持／変化のメカニズムの研究に基盤的な知見を加えた点で、関連学問分野への貢献度は高い。さらに、これらの研究成果は国際的レベルの高い一流誌に発表されている。エピジェネティックな変化の維持メカニズム解明につながる研究の新しいブレイクスルーの芽がみえるので、今後のさらなる進展を期待する。