

第 53 回松本歯科大学大学院セミナーのお知らせ

日時: 11月27日(木)午前10時より
場所: 実習館2階総合歯科医学研究所セミナールーム
演者: 堀越 正美 先生
(東京大学分子細胞生物学研究所・助教授)
タイトル: 染色体機能領域および境界領域の形成機構

現在までの遺伝子発現制御研究では、転写因子と DNA との相互作用制御を中心とした Jacob-Monod による 1961 年の負の制御モデル(1)と、転写因子 - 転写因子 - 転写装置の相互作用を中心とした Horikoshi-Roeder による 1988 年の正の制御モデル(2)が提出され、DNA - 蛋白質間あるいは蛋白質 - 蛋白質間相互作用に基づいた基本的な分子機構論が確立している。その後の遺伝子発現制御研究における転写因子の単離・DNA エLEMENTの同定・機能解析をめぐる数限りない研究成果は、それらの組み合わせによる多機能化・多様化を通して複雑なネットワークとなって現れていることを証明したものと考えてよい。また、時間軸を追った転写調節反応についても、転写因子が次の時間軸において活躍する転写因子をコードする遺伝子を制御するといった Losick-Pero による -カスケードモデル(3)が 1981 年に提唱され、その後の発生や分化の時間軸制御の基本概念となっている。したがって、基本的な新しい概念を生み出すにはこれらのモデルでは説明できない事柄について明らかにすることが必要不可欠である。

真核細胞は多細胞生物として進化し、細胞増殖などに必要な数千個以外の遺伝子である 1 万数千個から 3 万個程度の遺伝子は発生・分化等に関与すると考えられ、個々の細胞でみる限り、多くの遺伝子は一生眠ったままの状態である。したがって、真核多細胞生物では、染色体上の大半の遺伝子が深く眠っている状態 (silencing) であること、すなわち染色体構造レベルではヘテロクロマチン化あるいはそれに近い状況にあると考えられ、また、深く眠っている遺伝子が起きて働く状態を制御すること、すなわち時間的、空間的に正に制御すること (anti-silencing) が根本的に重要であり、染色体構造レベルではユークロマチン化あるいはそれに近い状況にあると考えられる。このような染色体機能・構造の維持や変換のメカニズムは、従来の遺伝子発現制御理論では十分に説明することが困難であり、新しい理論の生まれることが必要であった。

演者らは、染色体活性領域と不活性領域が、ヒストンアセチル化酵素 SAS2 と脱アセチル化酵素 SIR2 によるヒストン H4 における N 末端から 16 番目のリジン残基のアセチル化及び脱アセチル化を介して形成され、その結果として、柔軟性に富んだ染色体機能領域の境界領域が生まれる(4)といったモデル (negotiable border model) を提唱した(5)。このモデルは、insulator や boundary element と呼ばれるエレメントに依存して境界領域がまず決まり、その後に染色体機能領域が生まれるといったモデル (fixed border model と呼ぶ) と対峙するものである。また、このモデルは、両化学修飾酵素およびヒストン H4-K16 の進化的保存性から真核細胞生物の染色体からの遺伝子発現制御の基盤を担うと考えられ、今日の成果は、遺伝子発現制御機構論における主要課題を解明したことになると考えられる。

- (1) F.Jacob & J.Monod, *J.Mol.Biol.*, 3 318-356 (1961)
- (2) M.Horikoshi, T.Hai, Y.-S.Lin, M.R.Green & R.G.Roeder, *Cell*, 54, 1033-1042 (1988)
- (3) R.Losick & J.Pero, *Cell*, 3, 582-584 (1981)
- (4) A.Kimura, T.Umehara & M.Horikoshi, *Nature Genet.*, 32, 370-377 (2002)
- (5) A.Kimura & M.Horikoshi, *revised* (2003)