

【特別推進研究】

生物系



研究課題名 転写制御を担うエピゲノム調節の分子機構の解明

東京大学・分子細胞生物学研究所・教授

かとう しげあき
加藤 茂明

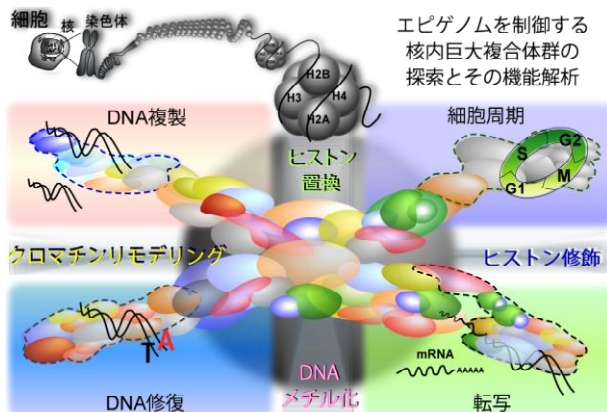
研究分野：生物学

キーワード：ゲノム機能・発現、分子遺伝

【研究の背景・目的】

真核細胞の染色体では、染色体 DNA はヒストンタンパクとヌクレオソーム構造をとっているため、一般的に遺伝情報発現は抑制されている。そのため特定遺伝子の発現には、染色体の構造調節を必要としている。最近このような染色体構造調節を指示する因子として、ヒストンタンパク N 末端に加えらるる数々のタンパク化学修飾の組み合わせが極めて重要であることが示されつつある。このようなヒストンタンパクの化学修飾の組み合わせはヒストンコードと提唱されつつあり、エピゲノム調節において中心的な役割を果たすと考えられている。

我々は DNA 結合性転写制御因子である核内ステロイドホルモン受容体群の転写制御の分子機構を解明する過程で、受容体群に相互作用する転写共役因子複合体群が極めて重要な役割を担うことを明らかにした。しかしながらこれら複合体群の種類や構成因子についての全貌は不明である。そこで本研究ではこれら染色体構造調節と転写制御に関与する複合体群を網羅的に同定・機能解析をすることで、転写制御におけるエピゲノム制御の分子基盤の解明を目指す。



【研究の方法】

核内受容体に加え、細胞分化増殖を規定する DNA 結合性転写制御因子群に着目し、生化学的アプローチにより、相互作用する複合体群を網羅的に検索・同定する。各々の転写制御因子の生理的機能が確立している標的細胞に着目し、当該細胞株を大量に培養し、核抽出液を調整し、転写因子に結合する複合体を精製、質量分析計にて複合体構成因子を同定する。次に精製した複合体やクロマチン化した構成因子の組換えタンパクを用い

ることで複合体の細胞核内における生化学的、もしくは細胞生物学的な機能を明らかにする。

一方、これら生化学的手法により同定できる複合体は直接的な相互作用に依存するため、機能的な相互作用因子をショウジョウバエを用いた分子遺伝学的手法により、検索する。同定された因子については上述と同様の方法で解析をする。

またこれら複合体および構成因子群の生理的機能を実証するため、これら因子遺伝子を破壊したノックアウトマウスを作成し、その変異型を観察する。また胎生致死を回避するために、予め時期・組織特異的遺伝子破壊法にて高次機能を探る。

【期待される成果と意義】

転写制御の分子機構には染色体の構造調節が深く関与すると予想されるものの、その実体は長く不明であった。本研究により、その制御を担う調節因子群を同定することでその実体と全貌が解明できると期待される。特にエピゲノムと転写制御の接点を分子レベルで解明することは、高等生物のゲノム情報発現制御の基本原理の一端を明らかにするものと期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

・ Kim, M., Kondo, T., Takada, I., Youn, M., Yamamoto, Y., Takahashi, S., Matsumoto, T., Fujiyama, S., Shirode, Y., Yamaoka, I., Kitagawa H., Takeyama, K., Shibuya, H., Ohtake, F., **Kato, S.**: DNA demethylation in hormone-induced transcriptional derepression. *Nature*, 461, 1007-1012, 2009.

・ Fujiki, R., Chikanishi, T., Hashiba, W., Ito, H., Takada, I., Roeder, R. G., Kitagawa, H., **Kato, S.**: GlcNAcylation of a histone methyltransferase in retinoic-acid-induced granulopoiesis. *Nature*, 459, 455-459, 2009.

【研究期間と研究経費】

平成 22 年度 - 26 年度

605,300 千円

【ホームページ等】

<http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/bnsikato/index.html>