

# 多元的遺伝情報発現系の分子モーター複合体による協調化機構の解明

－ 遺伝子発現系における転写統合装置複合体の共通機能－

中島 利博

(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター・第三部門)

## 1. 研究のねらい

真核細胞の遺伝情報発現系は転写、プロセッシング、翻訳の反応が核、細胞質という異なった“場”において協調的に営まれています。この協調的遺伝情報発現系の統一的理解のため、個々の反応に関与し、かつ場を変えうる能力を有する“分子モーター”の存在を想定し、そのモデルの検証を行います。

## 2. 研究成果と考察

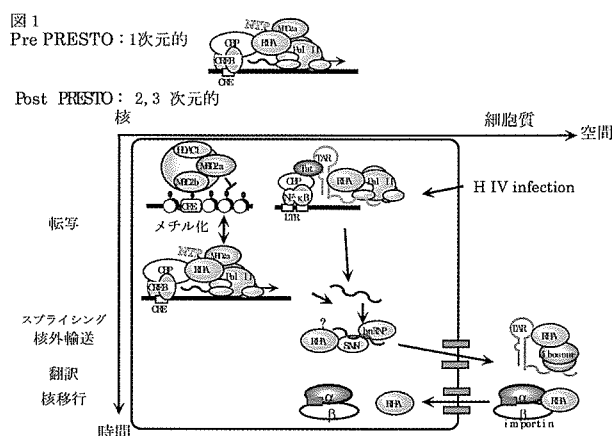
これまで私は転写研究を一貫として行い、ほとんどすべての転写因子が転写統合装置 CREB binding protein (CBP) に結合する、すなわち核内の集積装置 IC として作用するという概念を報告しました。さらに、PRESTOのメンバーとして、転写統合装置複合体のコンポーネントの一つである RNA ヘリケース A (RHA) が遺伝子発現の初期反応である“転写”にかかわるのみならず、核から細胞質に局在を変え、遺伝子発現の各過程へと関与することを見出しました。すなわち、一次的、もしくは“点”としての転写反応から、時・空間的な多次元的反応としての遺伝子発現系へと研究テーマを発展させることができました (図1)。

また、RHAのショウジョウバエのホモログは雌雄決定因子の一つ Maleless (Mle) として知られています。Mleはメスのハエに比べオスの一つしかないX染色体上の遺伝子の発現を強度に活性化することによりオスを生存させると考えられています。これまで、転写後の過程でMleは作用すると報告されていましたが、転写活性化のみが欠失した変異型Mleのトランスジェニックフライを用いることにより、転写レベルでのMleの関与を証明することにも成功しました (この研究は中村輝博士との共同研究で行いました)。

時・空間的にさまざまな“素過程”でのRHAの関与については証明することができましたが、遺伝子発現系としての協調性、すなわち“連携”については、PRESTOの期間では検証できていません。しかしながら、ショウジョウバエを用いた系でのMleの転写レベルでの関与は古典的課題である雌雄決定機構に大きな貢献をしえる研究結果となりました。

## 3. 主な論文

1. Kawabata, H., Kawahara, K., Kanekura, T., Araya, N., Daitoku, H., Hatta, M., Miura, N., Fukamizu, A., Kanzaki, T., Maruyama, I., and Nakajima, T. (2002). Possible role of transcriptional coactivator P/CAF and nuclear acetylation in calcium induced keratinocyte differentiation. *J. Biol. Chem.* 277, 8099-8105.
2. Aratani, S., Fujii, R., Oishi, T., Fujita, H., Amano, T., Ohshima, T., Hagiwara, M., Fukamizu,



- A., and Nakajima, T. (2001). Dual roles of RNA helicase A in CREB-dependent transcription. *Mol. Cell. Biol.* *21*, 4460-4469.
3. Fujii, R., Okamoto, M., Aratani, S., Oishi, T., Ohshima, T., Taira, K., Baba, M., Fukamizu, A., and Nakajima, T. (2001). A role for RNA helicase A in TAR-dependent transcriptional regulation of the human immunodeficiency virus type 1. *J. Biol. Chem.* *276*, 5445-5451.
  4. Shimohata, T., Nakajima, T., Yamada, M., Uchida, C., Onodera, O., Naruse, S., Kimura, T., Koide, R., Nozaki, K., Sano, Y., Ishiguro, H., Sakoe, K., Ohshima, T., Sato, A., Ikeuchi, T., Oyake, M., Sato, T., Aoyagi, Y., Hozumi, I., Nagatsu, T., Takiyama, Y., Nishizawa, M., Goto, J., Kanazawa, I., Davidson, I., Tanese, N., Takahashi, H., and Tsuji, S. (2000). Interaction of expanded polyglutamine stretches associated with CAG repeat diseases and hTAFII130 interferes with CREB-dependent transcription. *Nature Genetics* *26*, 29-36.
  5. Miyagishi, M., Fujii, R., Hatta, M., Yoshida, E., Araya, N., Nagafuchi, A., Ishihara, S., Nakajima, T., and Fukamizu, A. (2000). Regulation of Lef-mediated transcription and p53-dependent pathway by associating  $\beta$ -catenin with CBP/p300. *J. Biol. Chem.* *275*, 35170-35175.

#### 4. その他

受賞：

1. 日本リウマチ学会賞 (2002年4月) 「Role of Notch-1 intracellular domain in activation of rheumatoid synoviocytes」
2. 国際ベトナム免疫学会賞 (2002年3月) 「Implication of Transcriptional Coactivator/Cointegretor CBP Complexes in Rheumatoid Synoviocytes」

招待講演 国内5件、海外3件