

堀越ジーンセレクタープロジェクト



総括責任者 堀越 正美

(東京大学 分子細胞生物学研究所 助教授)

研究期間 1997年10月～2002年9月

私達の身体は遺伝子 DNA の遺伝情報に基づいて形作られますが、「細胞内において染色体 DNA からどのようにして遺伝子が読み出されるか？」という機構に関しては多くの謎に包まれています。本プロジェクトでは、染色体構造をとっている遺伝子 DNA の特定領域を選択して遺伝情報の読み出し（転写）を制御する蛋白質「ジーンセレクター」を単離し、その作用を解明する研究を行いました。

その結果、ヒストンのアセチル化修飾を介して染色体がグローバルに機能区分されるという、これまで全く考えられなかった遺伝子発現の制御機構を発見することに成功しました。また、ヒストンアセチル化酵素・脱アセチル化酵素に代表される正・逆反応酵素の活性中心付近に機能的な共通モチーフ構造を見出しました。さらに、「ジーンセレクター」の機能変異実験を通して、多細胞生物で知られているアポトーシス様の細胞死が単細胞生物においても存在することを発見しました。これらの成果は、いずれもオリジナルな概念に基づいて新仮説を構築することを目指したものであり、その結果、このような多くの新しい「芽」を多岐の研究分野に生み出すことに成功しました。

成果

染色体領域を機能区分する分子機構の発見

テロメア周辺領域において、ヒストン H4 のアセチル化制御が Sas2 と Sir2 によって担われていることを発見した。さらに、Sas2 がテロメアから離れたヒストンにアセチル基の目印を与え、Sir2 がテロメア付近のヒストンからこの目印を取り除くことで染色体に「境目」をつけていることを世界に先駆けて明らかにした。

ヒストンアセチル化酵素と脱アセチル化酵素の共通モチーフ構造の発見

ジーンセクター同士のアミノ酸配列を比較することにより、ジーンセクターの分子内に新しいモチーフ構造を多数発見した。このうち、ヒストンアセチル化酵素 Esa1 およびヒストン脱アセチル化酵素 Rpd3 の両分子に共通する新規モチーフ構造（ER モチーフ）については、このモチーフが両酵素において機能的であることを明らかにした。

新規ヒストンシャペロンの発見

CCG1 相互作用因子の 1 種として単離した CIA 蛋白質が新規のヒストンシャペロンであることを見出した。また従来ヒストンシャペロンの活性に必要と考えられてきた分子内酸性ドメインについて、CIA では試験管内・細胞内でともに不必要であることを見出した。さらに、転写開始制御の中心的因子である TFIID のサブユニットなどにヒストンシャペロン活性を見出した。

単細胞生物におけるアポトーシス様細胞死の発見

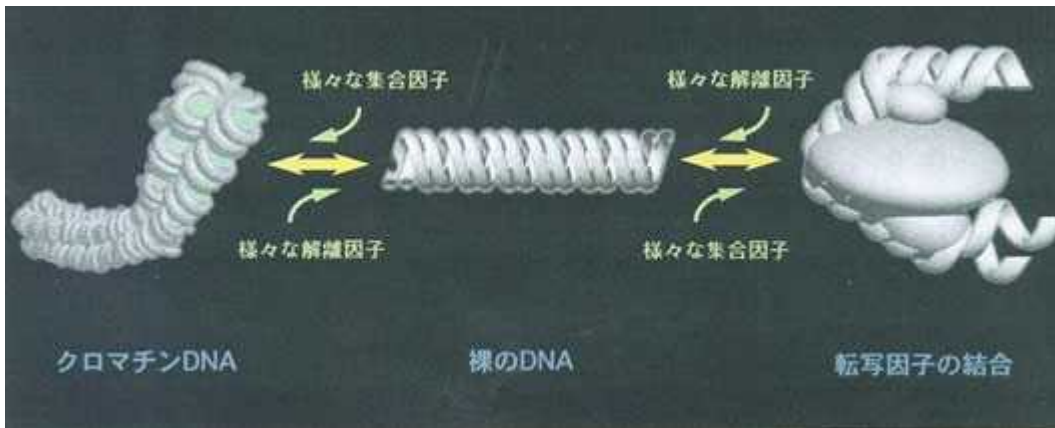
ヒストンシャペロン CIA1 の欠損酵母において、核・クロマチンの断片化が観察され、さらに多細胞生物のアポトーシスの指標である DNA 断裂、細胞膜反転、ミトコンドリアからのチトクロム c 放出が検出された。また酵母因子 UNI1 を各種細胞で発現させるとアポトーシスの基準を多く満たす細胞死を起こした。これらの知見から、単細胞生物でも多細胞生物のアポトーシス様の細胞死機構が存在することが示唆された。

ヒストンの全染色体反応制御における機能解明

染色体の基本構造蛋白質であるヒストンに対してアミノ酸点変異株を包括的に樹立し、細胞増殖・転写・クロマチン構造変換などを制御するヒストンのアミノ酸を特定化することに成功した。さらに「ジーンセクター」と相互作用するヒストンのアミノ酸残基を同定する戦略により、ヒストンの 1 アミノ酸相違を選択的に認識する薬理化合物を発見した。

各種「ジーンセクター」の X 線結晶構造の解明

ヒストンシャペロン CIA の立体構造解析を試み、出芽酵母 CIA 蛋白質の結晶作製と X 線結晶回折パターンの取得に成功した。また蛋白質の機能を立体構造解析から推定することを試み、CCG1 相互作用因子である新規蛋白質 CIB の X 線結晶構造を解明した。さらに、細胞周期制御因子の酵母ホモログの構造を明らかにすることに成功し、CDK による RB リン酸化の特異性を合理的に説明する新知見を得た。



▲ 遺伝情報の読み出しと染色体 DNA の構造変換に関するモデル

研究成果

- [研究成果ビデオ](https://www.jst.go.jp/erato/research/old.html)
<https://www.jst.go.jp/erato/research/old.html>
- [研究成果集](https://www.jst.go.jp/erato/research_area/completed/hgs_pj/results_1997-2002_horikoshi.pdf)
https://www.jst.go.jp/erato/research_area/completed/hgs_pj/results_1997-2002_horikoshi.pdf
- [論文リスト](https://www.jst.go.jp/erato/research_area/completed/hgs_pj/publications_1997-2002_horikoshi.pdf)
https://www.jst.go.jp/erato/research_area/completed/hgs_pj/publications_1997-2002_horikoshi.pdf