

3月26日(水) F会場 パシフィコ横浜会議センター 5F 501
一般シンポジウムS04 10:00~12:00

多様な生命現象の発動を支える転写制御

Transcriptional Regulation Supporting Movement of Diverse Biological Phenomenon

荒牧 弘範¹, 長田 茂宏²(¹第一薬科大学, ²名古屋市立大学大学院薬学研究科)

本シンポジウムでは、近年ノーベル化学賞を受賞した“遺伝情報転写機構”に着目して、各分野における“転写制御”の研究について取り上げます。

これまでに個々の転写因子による標的遺伝子の選択機構やその制御について、ミクロな視点での解明が進められています。近年、それらの研究成果がクロマチン構造の制御機構などのエピジェネティクス研究と結びつくことで、マクロな生命現象を説明できるようになってきています。そのような転写制御研究について、ミクロな視点から古細菌と真正細菌(緑膿菌と大腸菌 O157)の転写制御について、また、マクロな視点から真核生物の多分野にわたって活発に解明が進められる転写制御研究、特にクロマチン関連因子の腫瘍マーカーなどの遺伝子発現制御に与える影響について紹介したいと思います。加えて、薬物活性リズムの転写制御による医薬品適正使用への新たなアプローチについても紹介いたします。

S04-1

転写制御のプロトタイプ：古細菌 FFRP による代謝制御

A Proto-type of transcription regulations, which have highly differentiated: transcription regulation by FFRPs

○鈴木 理¹(¹産総研)

古細菌パイロコッカスは、沖縄海溝の 100 度以上に達する熱水チムニーで生育する。その上の海からは魚の残骸などがふりそそぎ、パイロコッカスはアミノ酸を主要な栄養としている。ミッドグロウス・フェーズでは FFRP (Feast/Famine Regulatory Proteins、饗宴・飢餓制御蛋白質)の一種、FL11 の転写は抑制され、生産された FL11 はリジンと相互作用して八量体を形成して、*flh1* プロモーターへと選択的に結合する。

ステーションリー・フェーズでは FL11 は多く転写され二量体を形成、ATP の合成等に関わる代謝を抑制する。FL11 による転写は大腸菌の Lrp(leucine-responsive factor)がロイシンと作用して行う制御と多く共通点を持つ。地球上に生まれた最初の細胞(コモノート)は古細菌と真正細菌に分かれたとされる。したがって、コモノートの性格は古細菌と真正細菌の共通項の中に見出されるはずである。

古細菌は真正細菌との共通項を持つ一方では、真核生物転写因子との共通点を持っている。FFRP の DNA 結合部位は Ser-Pro-Ser-Pro を原形とし、この部分の Ser がリン酸化される。この事実は真核生物の転写因子が Ser-Pro 部位でリン酸化される事実とよく符合する。今後、FFRP を研究する事により転写因子の変遷の過程が明確になるであろう。

S04-2

緑膿菌 FFRP による転写制御

Transcriptional regulation by FFRPs in *Pseudomonas aeruginosa*

○荒牧 弘範¹(¹第一薬大)

毎年の多剤耐性緑膿菌(MDRP)による院内感染の新聞報道に、いつものことながら、病原菌対策の重要性を痛感させられる。緑膿菌は、多様な環境下に生育するグラム陰性細菌であるが、深刻な院内感染を引き起こすが如く、その適応能力を発展させている場合もある。一方、あたかも多細胞真核生物のように、シグナルを介して菌集団全体での協調した遺伝子発現制御機構が存在する。これは、細菌細胞間の低分子物質を介した情報伝達機構を利用したものであり、その一部はクロラムセンシングシステム(QS system)として知られている。この様な緑膿菌の「異常さ」は、環境センサーや転写因子の遺伝子を多量に持っていることから、その高度な転写調節機構に起因すると考えられている。

我々は公開されている緑膿菌 PAO1 のゲノム塩基配列をもとに 8 種類の FFRP を突き止めた。この数は、真正細菌中では最多で(ちなみに、大腸菌 3 種、結核菌 3 種)、緑膿菌の「異常さ」によく対応する。我々は、上述のような緑膿菌の「異常さ」を解明する目的で、転写因子グループ FFRP 群をターゲットに研究を進めている中、FFRP 群が QS system に関与していることを見出した。本シンポジウムでは、QS system で発現制御されている病原性因子でもある第二次代謝物・ピオシアニン色素の産生における FFRP 群の転写制御の関与について紹介する。

S04-3

腸管出血性大腸菌 O157 の転写調節機構

Transcriptional regulation of enterohemorrhagic *E. coli* O157 genome

○牧野 耕三¹, 吉田 祐輔¹, 小山田 智哉¹(¹防衛大)

腸管出血性大腸菌O157:H7Sakai株は、1996年7月、大阪府堺市において患者数6,000人以上を出した世界的にも例を見ない大規模集団食中毒の原因菌である。我々はその全ゲノムDNA構造を明らかにした。O157のゲノムの長さは5.6 Mbpであり、非病原性大腸菌K12株より1 Mbpほど余分なDNAをもっていた。O157特異的ゲノムDNA 配列は1.6 Mbpで、K12 特異的ゲノムDNA配列は0.6 Mbpあり、差し引き1 MbpほどO157のゲノムが長いことになる。O157とK12の染色体を比較すると、遺伝子の並び順はほぼ同じであり、余分なDNA配列はそれぞれ染色体上にブロック状になって散らばっていることが判明した。

各種グローバル転写因子による、O157ゲノム遺伝子の発現機構を明らかにするため、転写因子欠損株の作成やそれら因子の誘導のON/OFFの系の作成により、支配下遺伝子を明らかにすることを試みた。その結果、グルコース飢餓、リン酸飢餓、アミノ酸飢餓等で働く転写因子による遺伝子群が明らかになった。また、O157特異的二成分制御系転写因子による転写制御機構も明らかにした。

S04-4

発がん初期に発現変化するクロマチン関連因子による転写制御

Transcriptional regulation by epigenetics modulators induced during hepatocarcinogenesis

○長田 茂宏¹(¹名大院薬)

真核生物の核内 DNA はヒストン八量体に巻きついたヌクレオソームを基本としたクロマチンに存在する。このクロマチンは DNA を核内に収納する機能だけではなく、転写を含めた遺伝子機能の制御の場でもある。そして、ヒストンの化学修飾(アセチル化、メチル化など)変化はクロマチンの構造変換を導き、転写制御に関与していることが解明されている。また、ヒストン修飾だけではなく、クロマチンリモデリング因子、異型ヒストンであるヒストンバリエーションも遺伝子機能制御に関与することが明らかにされている。このような DNA の配列変化を伴わずに子孫や娘細胞に伝達される遺伝子機能の変化はエピジェネティクスと呼ばれ、ゲノム情報の制御に重要な役割を果たす。

秩序だった遺伝子発現制御は生命活動に必須である。「転写」は遺伝子発現制御の最も重要な段階のひとつであり、その攪乱はがんを含めた疾病につながる。これはエピジェネティクス制御を介した転写の異常も疾病に繋がる可能性を意味している。我々は発がん初期におけるエピジェネティクス異常とがん化の関係を解明する目的で、ラット肝臓に前がん病変を誘発させ、エピジェネティクス制御因子の発現を解析してきた。そして、ヒストン修飾酵素を含む、様々なクロマチン関連因子の発現が変化していることを明らかにした。本シンポジウムではこれらの因子が腫瘍マーカーなどの遺伝子発現制御に与える影響について紹介する。

S04-5

薬物活性リズムの転写制御機構と時間薬剤学

Chronopharmaceutics and molecular clock mechanisms

○大戸 茂弘¹(¹九大院薬)

21 世紀を迎え、社会の少子化および高齢化が進む中で、集団の医療から個の医療へとその重点が移りつつある。現在、個体間変動要因の代表例である遺伝子多型に関する研究およびその治療への応用は確立されつつあるが、個体間変動要因の整理・体系化が進むことによりクローズアップされるのは個体内変動である。生体には体内時計が存在し、その本体は視神経が交差する視交叉上核(SCN)に位置し、時計遺伝子により制御されている。この機構により多くの生体機能や疾患症状に 24 時間周期の日周リズムが認められる。近年、医薬品適正使用の向上を目指し、投薬時刻により薬の効果が大きく異なることがわかってきた(時間薬理学: chronopharmacology)。また、医薬品の添付文書などに服薬時刻が明示され、時間を考慮した製剤・投薬設計も臨床応用されるに至っている(時間薬剤学: chronopharmaceutics)。しかし、時間治療のさらなる展開を図るには、薬物活性の日周リズムの成因を体内時計の分子機構の側面より解明しなければならない。最近、我々は薬物の作用点となる標的分子、薬物を輸送するトランスポーターおよび薬物代謝酵素に日周リズムが存在することを明らかにした。そしてそれらの転写制御に体内時計の分子機構が関与していることを明らかにした。そこで本講演では体内時計の分子機構を基盤にした時間薬剤学について紹介する。