

特集：リボソームの機能調節と疾患

I. 核小体・rDNA 構造とリボソーム RNA 転写

I-3 リボソーム RNA 遺伝子の転写調節

田中 祐司, 常岡 誠

リボソーム RNA 転写は基本転写因子群に加えて、近年ではヒストン翻訳後修飾などのクロマチン制御により調節されることが発見され、複雑かつ巧妙なリボソーム RNA 転写調節機構の存在が明らかになってきた。この機構により、リボソーム RNA は細胞内外の状態に応じて転写され、結果としてリボソーム量および細胞のもつタンパク質合成能が調節される。例えば、増殖のさかんながん細胞では、一般にリボソーム RNA 転写の亢進が認められる。また、最近では成長遅滞などを示す疾患の原因遺伝子産物がリボソーム RNA 転写を調節することが報告され、疾患とリボソーム RNA 転写調節との関係は、以前考えられていたよりも広範囲に及ぶことがわかってきた。本稿では疾患との関連にふれつつ、リボソーム RNA 転写制御機構の最近の知見を紹介する。

1. はじめに

リボソームは細胞内でタンパク質合成を担う唯一の細胞内構造体であり、生命維持に欠かせない。真核生物のリボソームには 28S, 18S, 5.8S, 5S リボソーム RNA (rRNA) が必須成分として含まれる。5S rRNA 以外の rRNA は核小体で RNA ポリメラーゼ I (Pol I) により長い rRNA 前駆体として転写された後、プロセッシングされ、成熟した rRNA になる (図 1A)。Pol I による rRNA 転写はリボソーム量ひいてはタンパク質合成能を決定する重要な要因である^{1,2)}。

Pol I 転写制御に関して、基本転写因子の活性調節を介する機構の解析が進められているが、近年ではこれに加えてクロマチン構造の重要性が明らかになってきた。Pol II で転写される遺伝子において先行してクロマチン構造の重要性が明らかにされてきたが、同様の機構が rRNA 転写で

も存在する。また、Pol I 転写は核小体という特別なコンパートメントで行われることや rRNA 遺伝子の特殊性などから、Pol II で転写される遺伝子とは異なるクロマチン制御機構の存在も考えられる。

タンパク質合成能の亢進が細胞増殖と関連することから、以前よりがんと rRNA 転写との関連が指摘されてきた。がん遺伝子産物が rRNA 転写を上昇し、がん抑制遺伝子は抑制する例が多数報告されている^{1,3)}。また、rRNA 転写阻害剤のアクチノマイシン D は一部のがんで抗がん剤として用いられており^{4,5)}、現在も rRNA 合成阻害を標的とした新たな抗がん剤の開発が進められている⁶⁾。一方 Pol I 転写の異常はがん以外の疾患でも報告されている。トリーチャー・コリンズ症候群の原因遺伝子の一つ *TCOF1* は rRNA の転写や化学修飾に関係する⁷⁾。また、CHARGE 症候群⁸⁾、ローベルト症候群⁹⁾、ウィリアムズ症候群¹⁰⁾等の原因遺伝子も rRNA 転写制御に関連する (表 1)。

2. Pol I の基本転写因子群とその調節因子

Pol I 転写は転写開始前複合体 (PIC: pre-initiation complex) 形成から始まる。リボソーム RNA 遺伝子 (rDNA) のコアプロモーター (TATA-box を含む) に selectivity factor 1 (SL1/TIF-IB) が、コアプロモーターの少し上流に存在

高崎健康福祉大学薬学部薬学科遺伝子機能制御学研究室
(〒370-0033 群馬県高崎市中大類町 60)

Control mechanisms of ribosomal RNA transcription
Yuji Tanaka and Makoto Tsuneoka (Faculty of Pharmacy,
Takasaki University of Health and Welfare, 60 Nakaorui-
machi, Takasaki-shi, Gunma 370-0033, Japan)

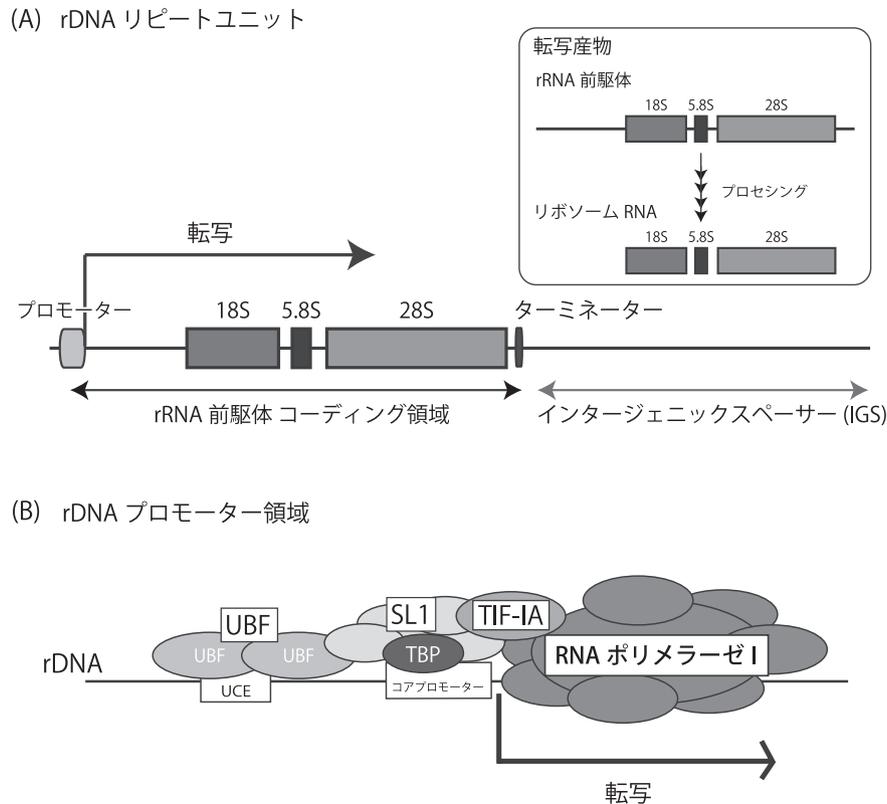


図1 リボソーム RNA 遺伝子 (rDNA) と転写開始前複合体 (PIC) の構成
 (A) rDNA リピートユニットの模式図, および rRNA 前駆体 (pre-rRNA) とプロセッシングの模式図.
 (B) rDNA プロモーター領域と転写開始前複合体の模式図.

する DNA エLEMENT の upstream control element (UCE) には upstream binding factor (UBF) がそれぞれ結合し, PIC が形成される. SL1 には, TATA-binding protein (TBP) と TAF_i (TBP associated factor, pol I) が複数含まれ, これまでに TAF_i110 (TAF1C), TAF_i63 (TAF1B), TAF_i48 (TAF1A), TAF_i41 (TAF1D), TAF_i12 が報告されている¹¹⁾. このうち TAF_i110, TAF_i63 は Pol I サブユニットの RPA135, RPA43, および transcription initiation factor IA (TIF-IA/RRN3) と結合する. TIF-IA は Pol I と直接結合する Pol I の基本転写因子の一つである. これらの相互作用により転写開始点に Pol I が呼び込まれる (図 1B). その後, Pol I が転写開始点よりリリースされ転写が開始される.

上記 PIC 形成関連因子を制御する転写調節因子は数多く存在するが, 疾患関連タンパク質による制御も報告されている. ここではいわゆるがん遺伝子とがん抑制遺伝子産物以外について述べる. WRN タンパク質はウェルナー症候群の原因遺伝子がコードする RecQ 型ヘリカーゼである. ウェルナー症候群は, 早老症の一つで, 患者は低身長, 低体重, 白髪を示し, 常染色体劣性遺伝する. WRN は rRNA 転写が再活性化されるときに核小体にリクルート

され Pol I サブユニットの RPA40 と相互作用することにより, rRNA 転写を上昇すると近年報告された¹²⁾ (表 1). BLM タンパク質はブルーム症候群で異常が見つかる遺伝子がコードするタンパク質である¹³⁾. ブルーム症候群は強度の成長遅滞と若年性のがん発症を特徴とし, 常染色体劣性遺伝する. BLM は核小体にも局在化し, Pol I サブユニットの RPA194 と結合し, rRNA 転写を促進する. BLM は試験管内でヘリカーゼ活性を示し, GC-rich な rDNA 様基質をほどくことが示され, この活性が rRNA 転写を助けることが示唆されている¹³⁾ (表 1). TREACLE タンパク質はトリーチャー・コリンズ症候群において頻繁に異常が見つかる *TCOF1* 遺伝子にコードされる核小体タンパク質である. *TCOF1* 遺伝子の異常は頭蓋顔面発達異常等を示す (表 1). TREACLE タンパク質は UBF と相互作用することにより rRNA 転写を調節する⁷⁾. *PHF6* 遺伝子は精神遅滞やてんかん等を示すベルエソン・フォルスマン・レーマン症候群の患者中で, 現在までに変異が同定されている唯一の遺伝子である. また, T 細胞性急性リンパ性白血病患者においても変異が見つかった. *PHF6* タンパク質は UBF と結合することができ, rRNA 転写抑制活性を示す¹⁴⁾ (表 1).

表1 rRNA 転写制御の報告がある疾患原因遺伝子

疾患名	代表的な症状	原因遺伝子	rRNA 転写で報告されている機能	参考文献
トリーチャー・コリンズ症候群	頭蓋顔面発達異常など	<i>TCOF1</i>	UBF と相互作用, 転写活性化	7
CHARGE 症候群	多組織 (眼球, 耳, 鼻など) 形成異常, 発達遅延など	<i>CHD7</i>	rDNA プロモーターの DNA メチル化に関与, 転写活性化	8
ウェルナー症候群	低身長, 早期老化, およびそれに伴う糖尿病・発がんなど	<i>WRN</i>	Pol I (RPA40) と結合, 転写活性化	12
ブルーム症候群	発達遅延, 高いがん素因など	<i>BLM</i>	Pol I (PRA194) と結合, rDNA 構造変換, 転写活性化	13
コケイン症候群 B 型 (CSB)	発達障害, 早期老化など	<i>CSB</i>	G9a, PCAF, Pol I と相互作用, 転写活性化	35, 46, 48
X 連鎖性精神遅滞 (XLMR)	小児精神遅滞など	<i>PHF8</i>	ヒストン H3K9me1/2 の脱メチル化, 転写活性化	27, 28, 33, 34
ウィリアムズ症候群	発達障害, 早期老化など	<i>WTF</i>	ヒストンアセチル化酵素の rDNA プロモーター上の存在に関与, 転写活性化	10, 43
ローベルト症候群	発達障害, 形成異常など	<i>ECO2</i>	rRNA 合成の促進	9, 49, 50
ベルエソン・フォルスマン・レーマン症候群	精神遅滞, てんかんなど	<i>PHF6</i>	UBF と相互作用, 転写抑制	14

3. クロマチン制御による転写調節

細胞に必要なタンパク質合成能を確保するためには大量のリボソームが必要であるが, リボソームの必須コンポーネントである rRNA は翻訳による情報の増幅がないため, 大量の rRNA を転写する必要がある。そのため多くの生物

には複数の rRNA 遺伝子 (rDNA) が存在する。たとえば, ヒトではハプロイドあたり約 200 コピーの rDNA 遺伝子が含まれる¹¹⁾。しかしすべてのコピーが一律に転写されるわけではなく, 転写されるアクティブなコピーとされないサイレントなコピーが存在する。またアクティブな rDNA コピーの転写の程度も環境に応じて調節される。これらの調

表2 rDNA プロモーター上のクロマチン修飾とその制御因子

ここで, ライターは示した修飾を行う因子, リーダーは示した修飾に結合する因子, イレーターは示した修飾を除去する因子である。

	クロマチン修飾	ライター	リーダー	イレーター
抑制的 (サイレント) 修飾	DNA メチル化	DNMT1, DNMT3B	MBD2	Gadd45a
	H3K9me1			PHF2
	H3K9me1/2			PHF8
	H3K27me3			
	H4K20me3			
活性化 (アクティブ) 修飾	DNA 非メチル化	—	MBD3	—
	H3, 4 アセチル化	PCAF		HDAC1
	H3K4me3	WDR5	Spindlin1, PHF2, PHF8	KDM2B
	H3K36me1/2			KDM2A
	H3R8me2/H4R3me2	PRMT5		
	*H3K9me2 (転写領域)	G9a	HP1 γ	

*一般にプロモーター部の H3K9 メチル化は抑制的修飾であるが, rDNA 遺伝子転写領域での G9a, HP1 γ による作用は例外的に活性化に作用すると報告されている⁴⁶⁾。

節に rDNA クロマチン構成因子による化学修飾が関連することが明らかになってきた (表 2).

1) DNA メチル化修飾

脊椎動物では DNA のメチル化は CpG 配列の C の 5 位で起こる. 一般に高度な CpG メチル化は遺伝子のサイレンシングやゲノム安定性などに関わっており¹⁵⁾, rDNA プロモーターでの DNA メチル化修飾も転写抑制と関連することが明らかにされてきた^{16~21)}. 試験管内での rDNA をテンプレートとした転写抑制の再現実験において, 裸の rDNA では DNA メチル化による抑制は起こらず, クロマチンテンプレートでのみ DNA メチル化の影響が観察された. このことは DNA のメチル化による転写抑制は rDNA クロマチン構造と関連したものであることを示唆している¹⁹⁾. rDNA プロモーターのメチル化では DNA methyltransferase 1 (DNMT1), DNMT3B の関与が報告されている. 最近, DNMT3B 機能発揮に non-coding RNA の一種である promoter associated RNA (pRNA) が関係することが報告された²²⁾. pRNA と rDNA プロモーターで形成される DNA/RNA 三重鎖に DNMT3B が結合し DNA のメチル化を亢進させるらしい²²⁾.

rDNA のメチル化 DNA 除去機構として growth arrest and DNA damage inducible protein 45 alpha (Gadd45a) によるヌクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair: NER) が報告されている²³⁾. Gadd45a は TAF₁₂ を介して rDNA プロモーター上に結合する. その後 NER 複合体が集合し除去修復によりメチル化シトシンを除去する. この機構は低メチル化 DNA 状態の維持や, サイレント型からアクティブ型への変換に関与する可能性が示唆されている.

chromodomain helicase DNA-binding protein 7 (CHD7) は ATP 依存的なヘリカーゼである. 核質で機能すると考えられているが, 核小体にも存在し, rDNA と結合することが報告された⁸⁾. CHD7 は低メチル化状態のアクティブな rDNA に結合し, rRNA 転写を促進する. CHD7 の発現抑制は rDNA プロモーターでの DNA メチル化を上昇し, rRNA 転写を抑制する. また CHD7 の発現抑制が TRECLE タンパク質の rDNA 上での存在を低下させることが報告されており, 両者の関連が注目される. 最近, CHD7 の変異が CHARGE 症候群で確認されたことから, 組織形成異常などの症状の一部は rRNA 転写調節と関連していることが推察される⁸⁾ (表 1).

methyl-CpG-binding domain protein 2 (MBD2) は rDNA プロモーター上でメチル化された CpG 配列に結合し転写抑制に働く²¹⁾. 一方, MBD3 はメチル化 DNA 結合に必要な MBD ドメインのアミノ酸が置換されており, メチル化 DNA に結合できない. MBD2 とは逆に非メチル化状態の rDNA プロモーターに結合し DNA メチル化量を負に調節

することが報告されている²⁴⁾.

2) ヒストン化学修飾

DNA メチル化と転写抑制との関連が明らかにされた後, メチル化 DNA が存在する領域上のヒストン修飾が同定された. メチル化 DNA が多い rDNA プロモーターでは, ヒストン H3 dimethylated Lys 9 (H3K9me2), H3K27me3, H4K20me3 修飾が多く存在し, ヒストンアセチル化修飾が少ない^{11, 19, 25, 26)}. 一方, 非メチル化 DNA が多い rDNA プロモーターでは, 転写活性化に関連するアセチル化 H4 (H4Ac), H3Ac, H3K4me2 修飾が多く存在する^{25, 26)}. また修飾酵素の解析から, rDNA プロモーター付近の H3K9 の低メチル化や H3K36me2, H3K4me3, H3R8me2, H4R3me2 修飾は転写活性化と関連することが示唆されている^{1, 27~31)} (表 2).

a. 抑制的ヒストン修飾とその制御因子

H3K9me1: PHD finger protein 2 (PHF2) はヒストン脱メチル化活性を持つタンパク質に共通する JumonjiC (JmjC) ドメインとヒストン修飾認識能に関連する plant homeodomain フィンガーモチーフ (以下 PHD ドメイン) を持つ. PHF2 は PHD ドメインを介して H3K4me2/3 と結合でき, 細胞内で H3K9me1 修飾を減少させる. rDNA プロモーターでは H3K9me1 脱メチル化を介して転写活性化に関与する³¹⁾. ただ, PHF2 の JmjC ドメインは機能発揮に必要な残基が置換されていて *in vitro* では PHF2 自身の脱メチル化活性は検出できないとの観察³²⁾から, 細胞内の脱メチル化活性発揮には補助因子が必要と推測される.

H3K9me2: PHD finger protein 8 (PHF8) も PHD ドメインと JmjC ドメインを持つタンパク質である. PHF8 は PHD ドメインを介して H3K4me3 に結合し, rDNA プロモーター上の H3K9me1/2 脱メチル化を JmjC ドメイン依存的に行い, rRNA 転写活性化に働く²⁷⁾. rDNA 遺伝子上では WD-repeat-containing protein-5 (WDR5; H3K4 メチル化酵素) 複合体, および Pol I 転写複合体と相互作用する²⁷⁾. PHF8 は X 染色体上遺伝子変異に由来して精神遅滞を引き起こす X 連鎖精神遅滞 (X-linked mental retardation: XLMR)³³⁾ や神経分化³⁴⁾に関連する (表 1). XLMR で見つかる PHF8 変異体は rRNA 転写活性化ができない^{27, 28)}. このことは PHF8 による rRNA 転写調節がこの疾患の発症と関連することを強く示唆する.

b. 活性化ヒストン修飾とその制御因子

H3, H4 アセチル化 (H3, H4Ac): rDNA プロモーターには p300/CBP associated factor (PCAF), p300, hGCN5, MOF など複数のヒストンアセチル化酵素が存在する¹⁰⁾. PCAF は, H3Ac や H4Ac のレベルを亢進し rRNA 転写を

活性化する³⁵⁾。ヒストン脱アセチル化についてはNoRCの項に述べる。

H3K36me2 : K-demethylase 2A (KDM2A)/Fbx111はJmjC型ヒストン脱メチル化酵素として初めて発見されたもので、JmjCドメイン依存的にH3K36me1/2を脱メチル化する³⁶⁾。我々はKDM2Aが核小体に局在すること、rDNAプロモーター上でH3K36me2脱メチル化を介してrRNA転写抑制を行うことを明らかにした^{1,30)}。

H3K4me3 : K-demethylase 2B (KDM2B) / Fbx110はH3K4me3およびH3K36me2を脱メチル化する活性を持つ^{37,38)}。rDNA遺伝子上ではH3K4me3を脱メチル化して転写を抑制することが報告されている³⁸⁾。WDR5はヒストンメチル化酵素の一つで、rDNAクロマチン上でヒストンH3K4me3メチル化修飾を行う。WDR5の発現抑制は転写活性化に寄与するPHF8の存在量を低下させ、rRNA転写を抑制する²⁷⁾。Spindlin1は核小体に存在し、ヒストンH3K4me2/3と結合する。結合にはSpindlin1中にある三つのTudor-likeドメインのうち、2番目(Tudor-likeドメインII)が重要であること、Spindlin1はrDNA遺伝子上で全域にわたって存在し、rRNA転写を活性化することが報告されている^{39,40)}。

3) 転写調節複合体

nucleolar remodeling complex (NoRC)はrDNAプロモーター配列の前にある転写終結配列の一つ(T₀)に結合するtranscription termination factor 1 (TTF-1)によってrDNAにリクルートされる複合体である。NoRCはTTF-1と相互作用するTTF-1 interacting protein 5 (TIP5)やsucrose nonfermenting protein 2 homolog (SNF2h), histone deacetylase 1 (HDAC1), DNMTなどを含み、DNAメチル化亢進、ヒストン脱アセチル化、H4K20me3付加などを行いrDNAのサイレント型の維持および形成に関与する⁴¹⁾。NoRCによる転写抑制にはrDNAプロモーターでのヒストン脱アセチル化、DNAメチル化活性が必要とされる^{26,41)}。HDACの酵母ホモログであるHDA1は、Sin3Aヒストン脱アセチル化酵素複合体に含まれrDNAのH4K5/K12Ac脱アセチル化を介して転写抑制する^{11,42)}。

クロマチンリモデリング複合体のB-WICHはコアファクターとしてWilliam syndrome transcription factor (WSTF), SNF2h, nuclear myosin I (NMI)を含み、Pol IとPol IIIの転写を促進する。WSTFは7番染色体の遺伝子欠如に由来するウィリアムズ症候群で欠如を起こす遺伝子の一つとして報告されている。ウィリアムズ症候群は常染色体遺伝し、精神・身体発達遅延などを特徴とする疾患である⁴³⁾。最近WSTFがヒストンアセチル化酵素のPCAF, p300, hGCN5をrDNAプロモーターに局在化させることが報告された¹⁰⁾。

Cockayne syndrome protein group B (CSB)はコケイン症候群(CS)の原因遺伝子の一つである。CSはDNA修復機構の異常により生じる常染色体劣性遺伝病であり、発達遅延や早老症を伴う疾患である(表1)。CSBはATP依存的クロマチンリモデリング因子であり、さまざまなタンパク質と相互作用し、複合体を形成する。CSBは前述のTTF-1と相互作用し、G9a (KMT1C)とともにrDNAにリクルートされる。G9aはH3K9me1/2, H3K27メチル化修飾を行う酵素であり、発生や細胞増殖など多岐にわたる現象に関連する^{44,45)}。rDNA遺伝子の転写される領域(転写領域)でH3K9me2メチル化修飾を行い、heterochromatin protein 1 gamma (HP1 γ)をrDNAの転写領域にリクルートし、Pol I伸長反応を促進すると報告されている⁴⁶⁾。H3K9me2修飾はrDNAプロモーターと転写領域で異なる意味合いを持つ可能性がある。このことはPol IIにより転写される遺伝子の転写領域にH3K9me2/3修飾がHP1 γ をリクルートして転写伸長を促進するという報告と一致する⁴⁷⁾。また、最近CSBはヒストンアセチル化酵素PCAFと直接結合しPCAFをrDNAプロモーターにリクルートすることが報告された^{35,48)}(表2)。

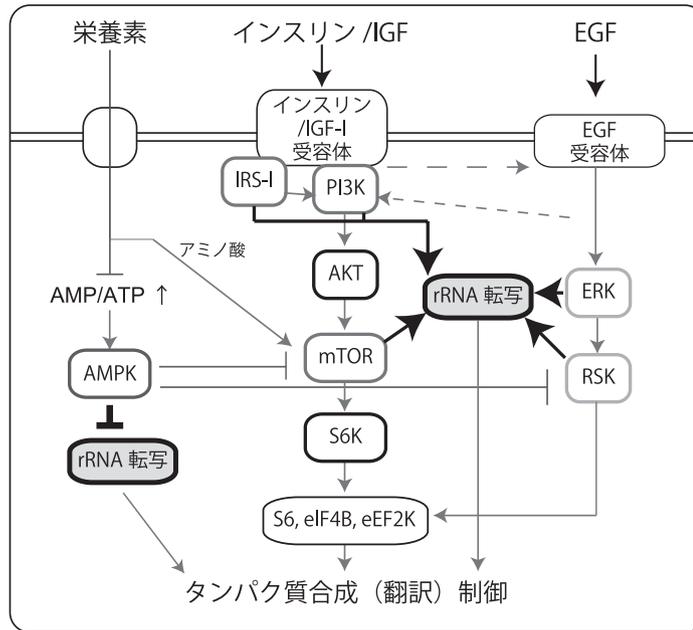
コヒーシ複合体に含まれるタンパク質の一つESCO2のホモ変異は、発達の遅延や異常を伴うローベルト症候群の原因とされる⁴⁹⁾。ESCO2の酵母のホモログ establishment of cohesion protein 1 (Eco1)の変異は核小体の形態異常⁵⁰⁾、rRNA合成減少や翻訳因子(eIF2 α)の活性低下を起こす⁹⁾。実際、ローベルト症候群患者由来の培養細胞ではrRNA転写が低下している⁹⁾。

nucleosome remodeling and histone deacetylation (NuRD)は前述のTTF-1とCSBに依存してrDNAにリクルートされる。chromodomain-helicase-DNA-binding protein 4 (CHD4), CHD3, HDAC, MBD2, MBD3などで構成され、ATP依存的クロマチンリモデリングを行う複合体である。rDNA遺伝子上の存在には複合体中のCHD4が必要とされ、ヌクレオソームの位置制御等によって、アクティブクロマチン状態だが、転写が生じていないポイズド(poised;どっちつかずの)rDNAクロマチン状態を形成する⁵¹⁾。

4. 環境にตอบสนองするrRNA転写制御

細胞内外の環境の変化にตอบสนองし、必要な量のリボソームが作られる。それに見合うように、rRNA転写は成長因子からのシグナルや、低分子栄養関連物質やストレス等のシグナルにより調節される。これらのシグナルへの応答は相互に関連しており、全体として環境にตอบสนองするrRNA転写調節系を構築している(図2A, B)。

A) インスリンシグナル経路、ERK 経路によるタンパク質合成制御



B) シグナル経路因子による Pol I PIC 制御

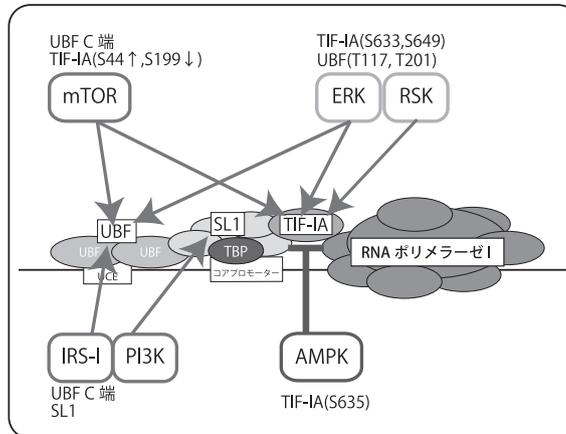


図2 インスリンシグナル、ERK 経路による rRNA 転写制御
 (A) インスリンシグナル、ERK シグナルによるタンパク質合成能調節経路の模式図。
 (B) キナーゼによる Pol I PIC 形成制御。→は活性化：⇨は抑制を示した。

1) タンパク質キナーゼを介したシグナル伝達系による調節

インスリン/IGFは複数の下流因子を活性化し、rRNA 転写、リボソームタンパク質の合成、翻訳因子制御などタンパク質合成に関連するさまざまな因子を調節する (図2 A)。インスリン/IGFおよび下流のシグナル因子 [insulin receptor substrate-1 (IRS-1), phosphoinositide 3-kinase (PI3K), AKT/PKB, mammalian target of rapamycin (mTOR) など] はがんなどと関連する^{52,53)}。

PI3Kの活性化は基本転写因子群のSL-1の制御⁵⁴⁾、UBFの安定化、およびUBFのC末端のS-rich領域のリン酸化

を通じて⁵⁵⁾rRNA 転写を活性化することが報告されている。IRS-1はインスリンシグナルによりリン酸化され、細胞質から核、および核小体に移行する。移行したIRS-1はPI3Kのサブユニットp110と結合しUBFをリン酸化し、rRNA 転写活性化に関与すると報告されている^{56,57)}。AKTは下流のmTORやc-Mycと協調してrRNA 転写の開始・伸長を促進する⁵⁸⁾。mTORはAKTの下流因子であることに加え、栄養素による細胞増殖制御を担っており⁵⁹⁾、特にアミノ酸飢餓に応答して不活性化される。mTORはTIF-IAのリン酸化を(S44を正、S199を負に)制御してPIC形成を正に制御する⁶⁰⁾。また、TIF-IAの核局在化に関連す

るとの報告もある⁶¹。さらに UBF の C 末端をリン酸化し rRNA 転写を活性化する⁶²。一方、mTOR が rDNA クロマチンに結合できるとの報告もあり直接的な転写制御も示唆される⁶³⁻⁶⁵。

ERK/MAPK シグナルは epidermal growth factor receptor (EGFR) 等で活性化される。ERK の異常活性化はがんに関連する。ERK は UBF (T117, T201) をリン酸化して Pol I 転写の伸長反応を促進する⁶⁶。この修飾は UBF と DNA の相互作用を弱めて転写を促進するため、rDNA 上の Pol I 通過に影響すると推測される。また、ERK と RSK は TIF-IA (S633, S649) をリン酸化し rRNA 転写を活性化することが報告されている⁶⁷。

2) ATP

古くから ATP 量が rRNA 転写と関連することや、飢餓処理が rRNA 転写を抑制することがわかっていた^{1,30,68}。増殖条件にある細胞では解糖系、ミトコンドリア電子伝達系により ATP が産生され ATP/AMP 比は高く保たれるが、飢餓に陥ると ATP が減り AMP 量が増大し、これにより AMP-activated protein kinase (AMPK) が活性化される。AMPK は最も鋭敏に細胞内エネルギー環境を感知する酵素と考えられ、細胞内 ATP 量を増加させる方向に働く。AMPK は下流制御因子に mTOR や ribosome protein S6 kinase (RSK) を持ち、これらのキナーゼ経路を介して rRNA 転写を抑制し、大量に ATP を消費するリボソーム合成を抑制する⁶⁹。さらに、AMPK による rRNA 転写の直接的な制御も報告されている。AMPK は TIF-IA (S635) のリン酸化により TIF-IA と SL1 の相互作用を弱め、PIC 形成を抑制して rRNA 転写抑制に働く⁷⁰。

3) 環境に応答するクロマチン修飾

KDM2A による飢餓応答クロマチン制御：前述したように KDM2A は H3K36me2 を特異的に脱メチル化し、rRNA 転写を抑制する^{1,30}。この KDM2A による rRNA 転写制御能は細胞外環境により調節される。すなわち KDM2A は、飢餓に反応して rDNA プロモーター上で H3K36me2 脱メチル化を行う³⁰。JmjC 型脱メチル化酵素の反応では α -ケトグルタル酸からコハク酸への反応が副反応で起こるが、飢餓細胞に細胞透過性コハク酸を処理すると、KDM2A のヒストン脱メチル化活性が抑制され rRNA 転写抑制が減弱した³⁰。これらのことから、KDM2A は飢餓が引き金になり、ヒストン脱メチル化を介して rRNA 転写を抑制することが明らかになった。この飢餓に反応する KDM2A の活性化の現象は rDNA プロモーターに限られる可能性がある。

NuRD による分化・飢餓に反応するクロマチン制御：前述した NuRD 複合体は分化誘導や飢餓ストレスに反応し

て rDNA に集積する⁵¹。この集積は分化や飢餓時の rRNA 転写の低下と関連しているらしい。さらに NuRD のコアサブユニットである CHD4 発現を抑制すると、血清飢餓後の血清再添加による rRNA 転写上昇が抑えられた。これらの結果は NuRD が rDNA クロマチン構造を制御し、rRNA 転写を調節することを示唆している。

5. おわりに

本稿では疾患との関連にふれつつ、Pol I 転写制御機構、rDNA クロマチン制御機構について紹介した。本稿でふれた疾患を一覧にまとめた (表 1)。rRNA 転写制御に関わる遺伝子の異常と発達遅延・異常を伴う疾患との関連が多く報告されている。このことは、正常な発生にはあるレベル以上の rRNA 転写が必要であることを示唆している。一方、がん細胞では rRNA 転写は亢進していることがあり、過剰な rRNA 転写も疾患につながる。さらに rRNA 転写は環境変化などに鋭敏に反応し制御されることが明らかになり、環境に応じた適切な量の rRNA 転写を行うことが細胞にとって重要であると考えられる。しかし、現在までの知見は断片的であり、それぞれの因子の関連性や機能する状況についてはよくわかっていない。rRNA 転写の複雑な制御系の解明は、関連する疾患の病態解明に貢献するものと期待される。

謝辞

本稿執筆に当たり、高崎健康福祉大学薬学部の諸先生方、遺伝子機能制御学研究室の皆様にご感謝いたします。

文 献

- 1) 常岡 誠, 田中祐司, 岡本健吾 (2012) 細胞工学, 31, 901-907.
- 2) Grummt, I. (2003) *Genes Dev.*, 17, 1691-1702.
- 3) Grandori, C., Gomez-Roman, N., Felton-Edkins, Z.A., Ngouenet, C., Galloway, D.A., Eisenman, R.N., & White, R.J. (2005) *Nat. Cell Biol.*, 7, 311-318.
- 4) Perry, R.P. & Kelley, D.E. (1970) *J. Cell Physiol.*, 76, 127-139.
- 5) 浦部晶夫, 島田和幸, 川合真一編 (2011) 今日の治療薬, p. 204, 南江堂.
- 6) Drygin, D., Lin, A., Bliesath, J., Ho, C.B., O'Brien, S.E., Proffitt, C., Omori, M., Haddach, M., Schwaebel, M.K., Siddiqui-Jain, A., Streiner, N., Quin, J.E., Sanij, E., Bywater, M.J., Hannan, R.D., Ryckman, D., Anderes, K., & Rice, W.G. (2011) *Cancer Res.*, 71, 1418-1430.
- 7) Valdez, B.C., Henning, D., So, R.B., Dixon, J., & Dixon, M.J. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, 10709-10714.
- 8) Zentner, G.E., Hurd, E.A., Schnetz, M.P., Handoko, L., Wang, C., Wang, Z., Wei, C., Tesar, P.J., Hatzoglou, M., Martin, D. M., & Scacheri, P.C. (2010) *Hum. Mol. Genet.*, 19, 3491-3501.
- 9) Bose, T., Lee, K.K., Lu, S., Xu, B., Harris, B., Slaughter, B.,

- Unruh, J., Garrett, A., McDowell, W., Box, A., Li, H., Peak, A., Ramachandran, S., Seidel, C., & Gerton, J.L. (2012) *PLoS Genet.*, **8**, e1002749.
- 10) Vintermist, A., Bohm, S., Sadeghifar, F., Louvet, E., Mansen, A., Percipalle, P., & Ostlund Farrants, A.K. (2011) *PLoS One*, **6**, e19184.
- 11) Olson, M.O.J. (2011) *The Nucleolus*, Springer.
- 12) Shiratori, M., Suzuki, T., Itoh, C., Goto, M., Furuichi, Y., & Matsumoto, T. (2002) *Oncogene*, **21**, 2447–2454.
- 13) Grierson, P.M., Lillard, K., Behbehani, G.K., Combs, K.A., Bhattacharyya, S., Acharya, S., & Groden, J. (2012) *Hum. Mol. Genet.*, **21**, 1172–1183.
- 14) Wang, J., Leung, J.W., Gong, Z., Feng, L., Shi, X., & Chen, J. (2013) *J. Biol. Chem.*, **288**, 3174–3183.
- 15) Lan, J., Hua, S., He, X., & Zhang, Y. (2010) *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*, **42**, 243–252.
- 16) Stancheva, I., Lucchini, R., Koller, T., & Sogo, J.M. (1997) *Nucleic Acids Res.*, **25**, 1727–1735.
- 17) Qu, G.Z., Grundy, P.E., Narayan, A., & Ehrlich, M. (1999) *Cancer Genet. Cytogenet.*, **109**, 34–39.
- 18) Shiraiishi, M., Sekiguchi, A., Chu, Y.H., & Sekiya, T. (1999) *Biol. Chem.*, **380**, 1127–1131.
- 19) Santoro, R. & Grummt, I. (2001) *Mol. Cell*, **8**, 719–725.
- 20) Powell, M.A., Mutch, D.G., Rader, J.S., Herzog, T.J., Huang, T.H., & Goodfellow, P.J. (2002) *Cancer*, **94**, 2941–2952.
- 21) Ghoshal, K., Majumder, S., Datta, J., Motiwala, T., Bai, S., Sharma, S.M., Frankel, W., & Jacob, S.T. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 6783–6793.
- 22) Schmitz, K.M., Mayer, C., Postepska, A., & Grummt, I. (2010) *Genes Dev.*, **24**, 2264–2269.
- 23) Schmitz, K.M., Schmitt, N., Hoffmann-Rohrer, U., Schafer, A., Grummt, I., & Mayer, C. (2009) *Mol. Cell*, **33**, 344–353.
- 24) Brown, S.E. & Szyf, M. (2007) *Mol. Cell Biol.*, **27**, 4938–4952.
- 25) Santoro, R. & Grummt, I. (2005) *Mol. Cell Biol.*, **25**, 2539–2546.
- 26) Santoro, R., Li, J., & Grummt, I. (2002) *Nat. Genet.*, **32**, 393–396.
- 27) Feng, W., Yonezawa, M., Ye, J., Jenuwein, T., & Grummt, I. (2010) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **17**, 445–450.
- 28) Zhu, Z., Wang, Y., Li, X., Xu, L., Wang, X., Sun, T., Dong, X., Chen, L., Mao, H., Yu, Y., Li, J., Chen, P.A., & Chen, C. D. (2010) *Cell Res.*, **20**, 794–801.
- 29) Majumder, S., Alinari, L., Roy, S., Miller, T., Datta, J., Sif, S., Baiocchi, R., & Jacob, S.T. (2010) *J. Cell Biochem.*, **109**, 553–563.
- 30) Tanaka, Y., Okamoto, K., Teye, K., Umata, T., Yamagiwa, N., Suto, Y., Zhang, Y., & Tsuneoka, M. (2010) *EMBO J.*, **29**, 1510–1522.
- 31) Wen, H., Li, J., Song, T., Lu, M., Kan, P.Y., Lee, M.G., Sha, B., & Shi, X. (2010) *J. Biol. Chem.*, **285**, 9322–9326.
- 32) Horton, J.R., Upadhyay, A.K., Hashimoto, H., Zhang, X., & Cheng, X. (2011) *J. Mol. Biol.*, **406**, 1–8.
- 33) Laumonier, F., Holbert, S., Ronce, N., Faravelli, F., Lenzner, S., Schwartz, C.E., Lespinasse, J., Van Esch, H., Lacombe, D., Goizet, C., Phan-Dinh Tuy, F., van Bokhoven, H., Fryns, J.P., Chelly, J., Ropers, H.H., Moraine, C., Hamel, B.C., & Briault, S. (2005) *J. Med. Genet.*, **42**, 780–786.
- 34) Qiu, J., Shi, G., Jia, Y., Li, J., Wu, M., Dong, S., & Wong, J. (2010) *Cell Res.*, **20**, 908–918.
- 35) Shen, M., Zhou, T., Xie, W., Ling, T., Zhu, Q., Zong, L., Lyu, G., Gao, Q., Zhang, F., & Tao, W. (2013) *PLoS One*, **8**, e62668.
- 36) Tsukada, Y., Fang, J., Erdjument-Bromage, H., Warren, M.E., Borchers, C.H., Tempst, P., & Zhang, Y. (2006) *Nature*, **439**, 811–816.
- 37) He, J., Kallin, E.M., Tsukada, Y., & Zhang, Y. (2008) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **15**, 1169–1175.
- 38) Frescas, D., Guardavaccaro, D., Bassermann, F., Koyama-Nasu, R., & Pagano, M. (2007) *Nature*, **450**, 309–313.
- 39) Wang, W., Chen, Z., Mao, Z., Zhang, H., Ding, X., Chen, S., Zhang, X., Xu, R., & Zhu, B. (2011) *EMBO Rep.*, **12**, 1160–1166.
- 40) Yang, N., Wang, W., Wang, Y., Wang, M., Zhao, Q., Rao, Z., Zhu, B., & Xu, R.M. (2012) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 17954–17959.
- 41) Guetg, C., Lienemann, P., Sirri, V., Grummt, I., Hernandez-Verdun, D., Hottiger, M.O., Fussenegger, M., & Santoro, R. (2010) *EMBO J.*, **29**, 2135–2146.
- 42) McStay, B. (2006) *Genes Dev.*, **20**, 1207–1214.
- 43) Korenberg, J.R., Chen, X.N., Hirota, H., Lai, Z., Bellugi, U., Burian, D., Roe, B., & Matsuoka, R. (2000) *J. Cogn. Neurosci.*, **12** Suppl 1, 89–107.
- 44) Tachibana, M., Sugimoto, K., Fukushima, T., & Shinkai, Y. (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**, 25309–25317.
- 45) Shinkai, Y. & Tachibana, M. (2011) *Genes Dev.*, **25**, 781–788.
- 46) Yuan, X., Feng, W., Imhof, A., Grummt, I., & Zhou, Y. (2007) *Mol. Cell*, **27**, 585–595.
- 47) Vakoc, C.R., Mandat, S.A., Olenchock, B.A., & Blobel, G.A. (2005) *Mol. Cell*, **19**, 381–391.
- 48) Bradsher, J., Auriol, J., Proietti de Santis, L., Iben, S., Vonesch, J.L., Grummt, I., & Egly, J.M. (2002) *Mol. Cell*, **10**, 819–829.
- 49) Vega, H., Waisfisz, Q., Gordillo, M., Sakai, N., Yanagihara, I., Yamada, M., van Gosliga, D., Kayserili, H., Xu, C., Ozono, K., Jabs, E.W., Inui, K., & Joenje, H. (2005) *Nat. Genet.*, **37**, 468–470.
- 50) Gard, S., Light, W., Xiong, B., Bose, T., McNairn, A.J., Harris, B., Fleharty, B., Seidel, C., Brickner, J.H., & Gerton, J.L. (2009) *J. Cell Biol.*, **187**, 455–462.
- 51) Xie, W., Ling, T., Zhou, Y., Feng, W., Zhu, Q., Stunnenberg, H.G., Grummt, I., & Tao, W. (2012) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 8161–8166.
- 52) Vivanco, I. & Sawyers, C.L. (2002) *Nat. Rev. Cancer*, **2**, 489–501.
- 53) Zoncu, R., Efeyan, A., & Sabatini, D.M. (2011) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **12**, 21–35.
- 54) James, M.J. & Zomerdijk, J.C. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 8911–8918.
- 55) Wu, A., Tu, X., Prisco, M., & Baserga, R. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 2863–2872.
- 56) Drakas, R., Tu, X., & Baserga, R. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 9272–9276.
- 57) Tu, X., Batta, P., Innocent, N., Prisco, M., Casaburi, I., Belletti, B., & Baserga, R. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 44357–44365.
- 58) Chan, J.C., Hannan, K.M., Riddell, K., Ng, P.Y., Peck, A., Lee, R.S., Hung, S., Astle, M.V., Bywater, M., Wall, M., Poortinga, G., Jastrzebski, K., Sheppard, K.E., Hemmings, B. A., Hall, M.N., Johnstone, R.W., McArthur, G.A., Hannan, R. D., & Pearson, R.B. (2011) *Sci. Signal.*, **4**, ra56.
- 59) Wullschlegel, S., Loewith, R., & Hall, M.N. (2006) *Cell*, **124**, 471–484.
- 60) Mayer, C., Zhao, J., Yuan, X., & Grummt, I. (2004) *Genes Dev.*, **18**, 423–434.
- 61) Beck, T. & Hall, M.N. (1999) *Nature*, **402**, 689–692.

- 62) Hannan, K.M., Brandenburger, Y., Jenkins, A., Sharkey, K., Cavanaugh, A., Rothblum, L., Moss, T., Poortinga, G., McArthur, G.A., Pearson, R.B., & Hannan, R.D. (2003) *Mol. Cell Biol.*, **23**, 8862–8877.
- 63) Li, H., Tsang, C.K., Watkins, M., Bertram, P.G., & Zheng, X. F. (2006) *Nature*, **442**, 1058–1061.
- 64) Wei, Y., Tsang, C.K., & Zheng, X.F. (2009) *EMBO J.*, **28**, 2220–2230.
- 65) Tsang, C.K., Liu, H., & Zheng, X.F. (2010) *Cell Cycle*, **9**, 953–957.
- 66) Stefanovsky, V.Y., Pelletier, G., Hannan, R., Gagnon-Kugler, T., Rothblum, L.I., & Moss, T. (2001) *Mol. Cell*, **8**, 1063–1073.
- 67) Zhao, J., Yuan, X., Frodin, M., & Grummt, I. (2003) *Mol. Cell*, **11**, 405–413.
- 68) Grummt, I. & Grummt, F. (1976) *Cell*, **7**, 447–453.
- 69) Hardie, D.G. (2008) *Mol Cell*, **30**, 263–265.
- 70) Hoppe, S., Bierhoff, H., Cado, I., Weber, A., Tiebe, M., Grummt, I., & Voit, R. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 17781–17786.
-