

## 特集：タンパク質修飾がもたらす遺伝子発現調節

## 序論：遺伝子発現を協調的に制御する「核内コード」

大熊芳明

2000年代初頭にヒトゲノム配列が決定され、遺伝子の同定と、それに伴いタンパク質の同定も進んだ結果、タンパク質のアミノ酸一次配列が分かっただけでは生命現象を理解できないことが明らかになった。その結果、それらタンパク質の構造を決定してその機能を探ろうという方向と、転写産物やタンパク質発現のプロファイルを解析するトランスクリプトミクス、プロテオミクスなどのバイオインフォマティクスを推進していこうという方向の2方向からの研究が展開されている。2006年にタンパク質をコードする遺伝子の転写の主役RNAポリメラーゼII (Pol II)の構造と機能を解明した功績に対してノーベル化学賞が授与されたことは、構造-機能研究の成果による象徴的な出来事といえる<sup>1)</sup>。

ところが、一方でこれらの研究でもやはり生命現象は説明しきれないことが明らかになってきた。その事例の一つは、上記のPol IIのノーベル賞受賞研究と同じく2006年に阻害性小RNA (RNAi)によるmRNA分解の研究に対してノーベル生理学・医学賞が授与されたことに代表される、タンパク質以外の生体物質であるRNAによる遺伝情報発現の制御機構の発見である<sup>2)</sup>。もちろん、このRNAによるタンパク質の発現制御も、複数のRNA制御タンパク質が関わって巧妙に制御されていることから、タンパク質の制御ネットワークの一部を構成していることになるのであるが、もう一つの事例は、メチル化DNAによる遺伝子発現の阻害的役割である。これは以前から知られていたタンパク質以外の阻害要因である<sup>3)</sup>。

一方、2000年代後半になり、生命現象がタンパク質の構造決定だけでは説明しきれないという現実に対するタンパク質それ自身の重要な要因として、以下の問題が大きく浮上してきた。i) タンパク質の翻訳後修飾によるタンパク質機能制御、ii) 決まった構造を取らないタンパク質領域の機能的な重要性、の2点である。ii)に関しては、1999年に米国スクリプス研究所のPeter E. Wrightらのグループ

が提唱しているが、タンパク質間相互作用によって重要な役割を果たすタンパク質では、多くの場合に構造を取っていない領域が相互作用に関わっていることが明らかになっている<sup>4)</sup>。次にi)のタンパク質翻訳後修飾に関してであるが、この重要性の認識自体には長い歴史がある。タンパク質修飾研究の始まりは、細胞質内のシグナル伝達にタンパク質のリン酸化による活性化を利用していることと、細胞核内のヒストン修飾に伴う転写制御の発見である<sup>5,6)</sup>。シグナル伝達の研究は、その後途切れることなく順調に進められ、さらにその後、細胞核内でのシグナル伝達において、転写制御因子もリン酸化やアセチル化を始め複数の修飾を受けて、それらの機能を制御されていることが明らかになってきている。方や、ヒストン修飾による遺伝子発現に関する機能の研究は、その意味の重要性が理解されなまま長期間進展が滞ってしまった。しかし1996年にDavid Allisらによってテトラヒメナからヒストンのアミノ酸部位特異的なアセチル化酵素Gcn5が同定され、転写制御に関連していることまで明らかにされた結果、それまでその重要性を認識していなかった転写研究者も加わり、一気に理解が進むことになった<sup>7)</sup>。その結果、ヒストンの特異的部位の修飾が真核生物におけるエピジェネティックな核内事象を規定しているという考えは、「ヒストンコード」と名付けられ、広く受け入れられるようになった<sup>8)</sup>。その後、ヒストン修飾の種類も、メチル化、ユビキチン化、Sumo化とそれらの脱修飾反応が見いだされ、相互の制御やクロマチンの凝縮、脱凝縮に関わるクロマチンリモデリング複合体との協調的な作用機構も解明されてきている<sup>9)</sup>。ところが最近、クロマチン制御の研究が進み、平行して転写を第一段階とする遺伝子発現の機構の解明が進んでくると、クロマチンと遺伝子発現の制御がクロストークしていることが明らかになってきた。それと同時に、遺伝子発現に向けた核内事象も、ヒストンだけでなくPol IIや転写制御因子をはじめ多くのタンパク質が修飾を受けて、遺伝子発現を正にあるいは負に制御していることが判明した。またそれら修飾は、局面ごとに特異的であるらしいことが明

らかになりつつある。

今回、本特集号では、真核生物の細胞核内の遺伝子発現事象につながる、ヒストンタンパク質を超えた様々な核内タンパク質の部位特異的な翻訳後修飾を「核内コード」と名付け、7組の先生方が各々の進めている核内コード反応に基づいた事象の総説を執筆した。まず東京大学分子細胞生物学研究所の藤木と加藤は、ヒストン修飾を含む、より広義のエピゲノムの調節を担うタンパク質因子群の、修飾による制御を概説している。とりわけ、*O*-結合型の*N*-アセチルグルコサミン (*O*-GlcNAc) 修飾がヒストンメチル化酵素 MLL5 の活性を規定しているという知見、ホルモン刺激特異的なメチル化 DNA の脱メチル化反応の知見などの最新の情報を含めて紹介している。次に富山大学の筒井と大熊は、転写制御因子と基本転写装置の間を取り持つ役割のメディエーター複合体の構成サブユニット CDK8 と CDK19 の、様々な核内タンパク質をリン酸化することによる生理機能に関して紹介している。これら二つの CDK は各々が相互排他的にメディエーター複合体を形成していること、機能的にも異なる可能性のあることが明らかになってきており、共に Pol II のリン酸化をしながらも各々別の役割を担っていると考えられる。これらキナーゼに関しては、転写の活性化と抑制のスイッチになっている可能性があることから今後の解明に興味を持たれる。次に千葉大学の田中は、がん抑制タンパク質で転写制御因子として大変有名な p53 の翻訳後修飾による安定性と転写活性化機構との関連を系統だって概説している。この因子は多くの部位特異的な翻訳後修飾が見つかり、またその結果引き起こされる多くの活性制御や、ひいては生命現象への関与が報告されているものはなく、その核内での修飾に伴う挙動は、まさしく核内コードの中核を担うタンパク質の一つと言えるだろう。続く東京工業大学の山口と富山大学の広瀬の二つの総説は、共に Pol II の最大サブユニット C 末端の7アミノ酸 (Tyr-Ser-Pro-Thr-Ser-Pro-Ser) の特徴的な繰返し構造 CTD (C-terminal domain) のリン酸化に伴って、そのリン酸化されたセリンに結合してくる因子により協調的に引き起こされる事象に関しての総説である。この CTD リン酸化が、その後の事象と転写を協調的に制御する中心的機能をしていることから、この制御ネットワークは 2000 年代初めに「CTD コード」と名付けられ、数多くの研究者により解明が進んできている<sup>10)</sup>。そこで本特集において両氏は、各々別の視点からの研究を紹介している。つまり、山口は CTD リン酸化と強く結びついた Pol II の転写伸長反応の制御を概説し、一方広瀬は Pol II による転写とカップルした RNA プロセッシングやヒストン修飾制御との協調的制御機構を新たな RNA の制御という機構の発見も含めて概説している。次に長崎大学の伊藤は、ヒストン H2A のユビキチン化による転写抑制の機構に関して概

説している。これまで、ヒストンの中でもヌクレオソームを構成する四つのコアヒストン (H2A, H2B, H3, H4) に関して、H3 と H4 の修飾と機能の関連性に関する研究は数多く報告されているが、H2A はそれに比べ理解が進んでいない。H3 と H4 は修飾を受けるのは N 末端領域に限られるが、H2A と H2B は N 末側と C 末側の両方が修飾制御を受けることが知られており、その重要性も今後明らかにされていくはずである。さらにユビキチン化修飾に関しては、ポリユビキチン化はタンパク質分解につながるものが以前から知られていた。ところがモノユビキチン化に関して言えば、タンパク質の機能制御に関わることが最近明らかになりつつあり、ポリユビキチン化とは別物の新規のタンパク質修飾と考えることができる。おそらくこのモノユビキチン化もヒストン以外のタンパク質での修飾が数多く報告されてきていることから、広範な重要性が今後理解されていくと思われる。最後に京都大学の松井と眞貝は、ヒストンリジンメチル化酵素 ESET が ES 細胞において内在性レトロウイルスの発現を特異的に抑制しているという彼らの最新の知見を含め、高等多細胞生物におけるエピジェネティックなレトロトランスポソンの発現制御機構に関して概説している。これは遺伝情報発現制御に関わるタンパク質修飾についての新しい視点の紹介であり、進化の途上にレトロウイルスが真核生物細胞に侵入し、遺伝情報へと組み込まれたことで、核内コードの変更制御機構が、生物が進化し高等化する際に多様性を生む大きな原動力になっていることを議論している。哺乳類の未分化細胞や生殖細胞におけるレトロトランスポソンの発現抑制機構は細胞の全能性維持機構と密接に関連していると考えられることから今後の進展が期待される。

以上、遺伝情報発現の研究は当初ゲノムのレベルで扱われてきたのが、タンパク質やそれに関連する RNA のレベルでの解明へと進んできたことを説明してきた。そしてその制御は、タンパク質の翻訳後の化学修飾の結果もたらされるという「核内コード」という概念により規定されているのではないかという考え方を基に、本特集号を企画した流れを紹介した。概念の命名は様々になされているが、このような考え方は国内外でも少しずつ議論されるようになってきたようである<sup>11)</sup>。今後、タンパク質翻訳後修飾とそれに伴う機能の変換制御がさらに解明され、生体の制御ネットワークの解明との関連が明確になることを信じている。

最後に、本特集号の企画を支援くださった日本生化学会北陸支部長である福井大学の宮本薫教授、忙しい年末の時期に原稿を執筆いただいた執筆者の先生方をはじめ、多くの関係者の皆様に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Cramer, P. (2006) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **13**, 1042–1044.
  - 2) Siomi, H. & Siomi, M.C. (2009) *Nature*, **457**, 55–60.
  - 3) Razin, A. & Riggs, A.D. (1980) *Science*, **210**, 604–610.
  - 4) Wright, P.E. & Dyson, H.J. (1999) *J. Mol. Biol.*, **293**, 321–331.
  - 5) Greengard, P. (1976) *Nature*, **260**, 101–108.
  - 6) Allfrey, V.G., Faulkner, R., & Mirsky, A.E. (1964) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **51**, 789–794.
  - 7) Brownell, J.E., Zhou, J., Ranalli, T., Kobayashi, R., Edmondson, D.G., Roth, S.Y., & Allis, C.D. (1996) *Cell*, **84**, 843–851.
  - 8) Jenuwein, T. & Allis, C.D. (2001) *Science*, **293**, 1074–1080.
  - 9) Bassett, A., Cooper, S., Wu, C., & Travers, A. (2009) *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **19**, 159–165.
  - 10) Buratowski, S. (2003) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **10**, 679–680.
  - 11) Sims, R.J. 3rd. & Reinberg, D. (2008) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **9**, 815–820.
-