

1. 研究課題名：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 -

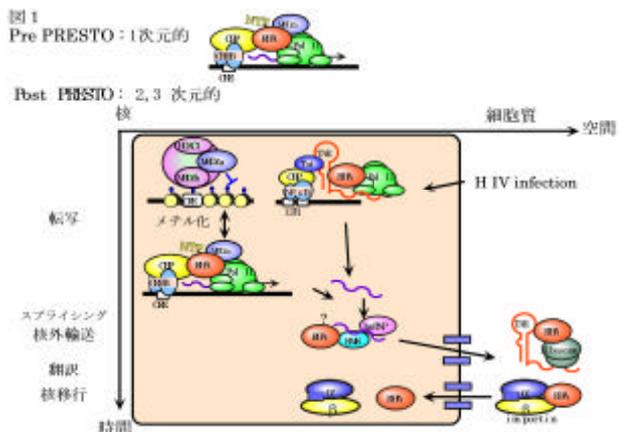
2. 研究者氏名：中島 利博

3. 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。

4. 研究結果：

これまで申請者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、時空間的な多次元の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 (この研究は理化学研究所の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“索過程”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。

5. 自己評価：

遺伝子発現系での時空間的にさまざまな“索過程”での RHA の関与については証明することができました。しかしながら、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。今後の大きな課題として残されています。一方で、PRESTO に参加すること無くしては考えもしなかった、モデル生物としてのショウジョウバエの系を導入し、MLE の転写レベルでの関与を証明できました。これは、ショウジョウバエの雌雄決定という古典的の学問に一石を投じるきわめて独創的な成果となりました。

6. 研究総括の見解：

真核生物における転写と翻訳は核と細胞質に分かれて行われている。その転写と翻訳の進行を統合する因子の一つとして RNA ヘリケースを想定してその検証を行った。RNA ヘリケースのショ

ウジョウバエのホモログである雌雄決定因子の Mle タンパク質は、これまで転写後の過程で機能すると考えられていたが、本研究で、Mle が転写にも関与することを検証した。この研究はリウマチ病理の解明と治療法の開発に関わるものであり、その成果に対して国内外の学会賞各 1 件を受けている。

7. 主な論文等：

1. 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.
2. 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.
3. Shimohata, T., Nakajima, T., Yamada, M., Uchida, C., Onodera, O., Naruse, S., Kimura, T., Koide, R., Nozaki, K., Sano, Y., Ishiguro, H., Sakoe, K., Ooshima, 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.
4. 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 β -catenin with CBP/p300. *J. Biol. Chem.* 275, 35170-35175.
5. 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.

その他

受賞：

1. 受賞対象研究名 Role of Notch-1 intracellular domain in activation of rheumatoid synoviocytes 学会名 :日本リウマチ学会 受賞年月 2002 年 4 月
 2. 受賞対象研究名 Implication of Transcriptional Coactivator/Cointegrator CBP Complexes in Rheumatoid Synoviocytes 学会名 :12th Annual Joint Meeting on Immunology Teaching and Research 受賞年月 2002 年 3 月
- 招待講演 国内 5 回、海外 3 回