

1. 発表日時

平成19年2月22日（木）午後2時～午後3時

2. 発表場所

東京大学・分子細胞生物学研究所・総合研究棟2階会議室

地図については、<http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/campus.html>、または添付地図をご参照下さい。

3. 発表タイトル

「Relationship between the structure of SET/TAF-I β /INHAT and its histone chaperone activity」

「ヒストンシャペロン TAF-I β の構造と機能の関連性」

4. 発表者

堀越正美（東京大学・分子細胞生物学研究所・助教授）

共同研究者：千田俊哉（独立行政法人 産業技術総合研究所・主任研究員）

5. 発表概要

DNAは核の中で単独に存在している訳ではなく、通常ヒストンと呼ばれる蛋白質に巻きついており、必要な時以外はむやみにその遺伝情報が読まれないようになっている。この構造をヌクレオソーム構造という。逆にDNA上にある遺伝情報が必要になると、ヒストンからDNAをはがすようにいろいろな蛋白質がヌクレオソームに働きかける。このような蛋白質をヒストンシャペロンと呼んでいる。

今回の論文では、ヒストンシャペロンの一種であるTAF-I β の構造を明らかにし、どのようにこの蛋白質がDNAとヒストンに働きかけるのか、それを知る大きな手がかりを報告している。

また、このヒストンシャペロンTAF-I β は、細胞の癌化に関与すると考えられている。つまり、この蛋白質が変異などの原因で正常に働かない場合、DNA上の必要な遺伝情報が得られず、細胞の機能に支障をきたし、癌化の要因になることが知られている。したがって、蛋白質TAF-I β の構造やその振る舞いが明らかになれば、癌治療薬の開発に結びつく可能性も大きい。

6. 発表内容

私達は、ヒストンシャペロンの中で、細胞の癌化に関連しているとされているTAF-I β と呼ばれる蛋白質の構造を、X線結晶構造解析を用いて明らかにした。解析結果から、この蛋白質は機能する時に2個が左右に結合した二量体となること、更にそれが独特のヘッドフォン様構造をとっていることがわかった。別のヒストンシャペロンNAP1と呼ばれる蛋白質も類似の構造をとることが最近、明らかになっているが、TAF-I β とNAP1の構造では、ヘッドフォンの「耳あて」にあたる部分と「背骨」にあたる部分の間の角度が大きく違っている。また、点変異を用いた生化学的解析から、ヘッドフォン様構造のどの部分がDNAやヒストンと相互作用しているかが明らかになっている。これは、ヒストンシャペロンがヒストン

の表面の形の違いを見分け、それぞれが上手くあてはまる形の部分に作用することを示しており、わずかな構造上の違いが蛋白質の作用の違いにつながる、すなわち形が異なることが直接、蛋白質の振る舞いの違いに結びつく例になると考えられる。

蛋白質 TAF-I β は、癌との関連性について、例えば癌細胞では正常な細胞より TAF-I β が多く存在していること、あるいは白血病を引き起こす蛋白質と相互作用することなど沢山の知見が得られており、この蛋白質が正常に機能しなかった場合、DNA から遺伝情報を取り出す時に支障が生じ、癌の要因の一つとなることは明らかである。今回の成果は、蛋白質 TAF-I β の構造を明らかにしただけでなく、DNA にも直接作用していることを示しているため、DNA から情報を読み取る仕組みの中で、ヒストンシャペロンが具体的にどういった振る舞いをしているのか、その振る舞いが正常に行われなくなるとどのような影響が細胞に表れるのかについての研究に大きく貢献し、癌を始めとして遺伝子が関与する疾病に対処する治療や創薬研究の一端を担うことになるだろう。

7. 発表雑誌

米国科学アカデミー紀要 (The Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)

2月27日 - 3月2日の間に電子版 (Early Edition (EE)) にて発表。

8. 注意事項

日本時間: 2月27日午前7時00分 (米国東部標準時間: 2月26日午後5時00分)
以前の公表は禁じられている。(新聞掲載は27日夕刊以降、解禁。)

(PNAS 報道関係者向けウェブサイト "reporters-only" にて、論文の preprint が
米国東部標準時間 2月21日 (水) から閲覧可能。)

9. 問い合わせ先及び研究機関

i) 発表者

東京大学・分子細胞生物学研究所・発生分化構造研究分野
助教授 堀越正美

ii) 共同研究者

独立行政法人 産業技術総合研究所・生物情報解析研究センター
主任研究員 千田俊哉

10. 用語解説

i) ヒストン

DNA と結合してヌクレオソームを形成し、染色体の主成分となる塩基性蛋白質。ヒストン H2A, H2B, H3, H4 の4種類が存在し、2個のヒストン H2A-H2B 二

量体と1個の(H3-H4)₂四量体がヒストン八量体を形成する。

ii) ヌクレオソーム

染色体の基本構成単位で、ヒストン八量体に146塩基対からなるDNAが1.75周巻きついた構造。転写、DNA複製などの核内反応の進行には、二本のDNA鎖をほどく必要があるため、ヌクレオソーム構造を変換する反応が先立って起こる。

iii) ヒストンシャペロン

ヒストンにDNAが巻きついた構造であるヌクレオソームの形成・破壊を担う蛋白質。

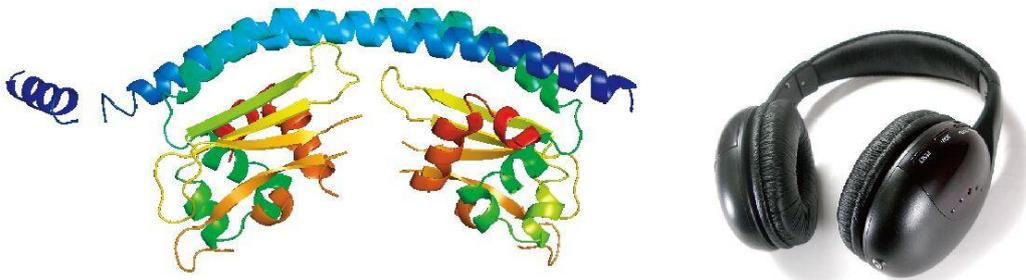
iv) 遺伝子

染色体上に分布する遺伝情報の単位で、蛋白質のアミノ酸配列を決める暗号が含まれている、DNA塩基配列。ヒトでは約22,000種類の遺伝子が存在する。

v) 遺伝子発現

遺伝情報をコードする二本のDNA鎖のうち一本を鋳型として、転写酵素RNAポリメラーゼが鋳型となったDNA鎖と相補的なmRNAを転写し、そのmRNAを基にリボソームで蛋白質が翻訳されること。数万種類の遺伝子のうちのどれが発現されるかは、発生の各段階の細胞や分化したそれぞれの細胞毎に異なり、それぞれに固有の遺伝子発現パターンを有する。

11. 添付資料



今回、初めて明らかにされたヒストンシャペロン TAF-I β の立体構造図(左)。ヘッドフォン(右)様の構造であることが分かる。「耳あて」の部分にあたる α ヘリックスと β シートからなる2つの球型構造が、「背骨」の部分にあたる長い α ヘリックスの束でつながった特徴的な構造をとっている。