

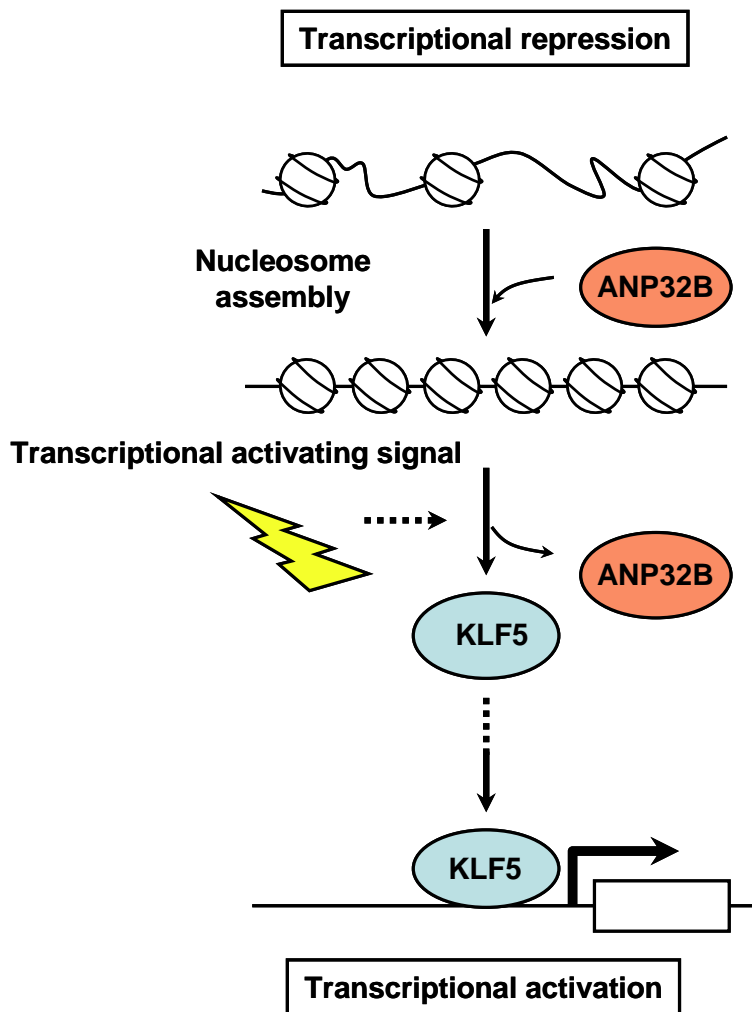
論文の内容の要旨

論文題目 Promoter-region specific histone incorporation by
the novel histone chaperone ANP32B and DNA-binding factor KLF5
新規ヒストンシャペロン ANP32B と転写因子 KLF5 による
領域特異的ヒストン量調節

氏 名 高 野 (宗 政) 敏 子

転写反応は生体内反応の物質生産の初発段階であり、転写反応を理解することは生体内反応を物質生産の側面から理解する上で重要である。真核生物の染色体は、DNA が 2 組 4 対の八量体のコアヒストンと呼ばれるタンパク質と結合したヌクレオソームを基本構造とし、DNA がタンパク質に複雑に折り畳まれたクロマチン構造を形成する。真核生物の転写反応において、転写活性化はヒストンが染色体から放出されるヌクレオソーム破壊を伴い、転写抑制はヌクレオソーム形成によりヒストンが染色体に取り込まれるヌクレオソーム形成を伴う。クロマチン構造変換の反応機構は、転写活性化ではよく解析されている一方、転写抑制においては解析が進んでいなかった。

染色体上でのヒストン量調節には、ヒストンシャペロン (ヌクレオソーム形成因子)・ヒストン科学修飾酵素・ヌクレオソームリモデリング因子の 3 つのクロマチン関連因子群が関与することが知られている。これらの中で最も直接的であるが故に重要な役割を担うのは、ヒストンとの直接結合を介してヌクレオソーム形成・破壊を行うヒストンシャペロンであるが、3 つのクロマチン関連因子群の中では、最も解析が遅れていた。



我々は、KLF5 相互作用因子として新規ヒストンシャペロン ANP32B を取得し、解析を行った。この過程で、KLF5 下流遺伝子は、血管肥厚につながる病態刺激により活性化され、プロモーター領域における KLF5 結合、総ヒストン量減少、及び、アセチル化ヒストン増大を示すことを明らかにした。この系を用いて解析を行った結果、転写抑制時に ANP32B はこのプロモーター上に局在し、KLF5 結合抑制、総ヒストン量増大、ヒストンアセチル化抑制に寄与し、転写抑制に寄与することを明らかにした。更に、ANP32B のプロモーター局在には KLF5 が必要であることを明らかにした (Munemasa et al., 2008)。また、近年明らかになった ANP32B の立体構造から、ANP32B が新しいヒストンシャペロンファミリーを形成することが明らかになった。更に、KLF5 には他のファミリーに属するヒストンシャペロンである TAF-I が相互作用することから、複数のヒストンシャペロンによる転写制御が明らかになった。これは、転写抑制に寄与するヒストンシャペロンが直接相互作用する転写因子のプロモーター上にリクルートされること、これにより領域特異的ヒストン量調節が行われることを示した最初の例であった。

以上のことから、KLF5 とその相互作用因子の機能的相互作用の解明を通じて、新しい転写制御機構を明らかにしたので、ここに報告する。