

核内オーファンプロテインネットワークの解明

●五十嵐和彦

広島大学医学部

背景と目的

ゲノムプロジェクトは、数多くの機能未知の蛋白質(オーファンプロテイン)の存在を明らかにしつつある。ゲノム機能を理解する上では、このようなオーファンプロテインを細胞内外における生体反応・制御系の中で位置づけることが必要になる。一方、核では複製、修復、転写などの素反応が特定の部位で生じることも明らかになりつつある。そこで本研究では、核内で特徴的な分布を示すオーファンプロテインに着目し、その分布と核内反応部位との関連、そして結合因子を同定することにより、核における新しい蛋白質ネットワークを同定することを目指した。

検討結果

- 1) 核内の機能部位とオーファンプロテインの相互関係を明らかにするために、修復部位をRad51抗体染色、DNA複製部位をCy3-dUTPパルス標識、RNA合成部位をBrUTPパルス標識で同時に検出するシステムを構築した。このシステムをオーファンプロテイン-EGFP融合因子発現細胞に用いることにより、核内素反応とオーファンプロテインの局在との関連を検討できるものと期待できる。
- 2) ゲノムプロジェクトの成果から、BTB/POZドメインは高等生物で遺伝子数が増大したモチーフであることが報告された。すなわち、酵母ではこのモチーフは1個の遺伝子でのみ機能するが、ヒトでは少なくとも140個の遺伝子が存在する。その多くは転写因子と予

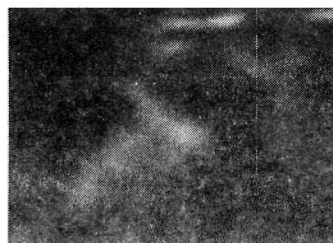
想されており、このモチーフの機能を理解することは重要と考えられる。このモチーフは核内でドット状の分布を指令することが明らかになっている。そこで、いくつかのBTB/POZ因子に関してEGFP融合蛋白質を発現させ、そのドットと機能部位の関連を検討した。その結果、うち一つに関しては転写部位と一致する分布を示すことが明らかになった。

考察

本年度はオーファンプロテインのうちBTBドメインを有するものに着目した結果、核内構造体と転写制御との関連が明らかになりつつある。一方、オーファンBTB因子の結合因子として細胞骨格関連因子が同定されつつあり、BTBドメインを有する因子群と核内構造体が機能的に相互作用する可能性も示唆され、今後の核構造の研究を進める上でも大いに期待される。

成果公表リスト

1. Kobayashi, A., Yamagiwa, H., Hoshino, H., Muto, A., Sato, K., Morita, M., Hayashi, N., Yamamoto, M., and Igarashi, K.
A combinatorial code for gene expression generated by transcription factor Bach2 and MAZR (MAZ-related factor) through BTB/POZ domain.
Mol. Cell Biol. 20, 1733-1746 (2000).
2. Yoshimura, S. H., Yoshida, C., Igarashi, K., and Takeyasu, K.
Atomic force microscopy proposes a 'kiss and pull' mechanism for enhancer function.
J. Electron Microscopy 49, 407-413 (2000).



核内でチューブ状分布を示す蛋白質（緑）とBTB型蛋白質（赤）の相互関係