

出芽酵母のクロマチンリモデラーから見る生命の不思議

土屋 英子 (広島大院・先端物質)

真核生物は周知のように細胞内に二重膜に包まれた核を持ち、この中にゲノム DNA を収納して生存することを特徴としている。ゲノム DNA は極めて長大な分子で、これを核内に収納するためにはコンパクトに折り畳むことが必要となる。真核生物では DNA をヒストン 8 量体の周りに巻き付けたヌクレオソーム構造を基本としてさらに折り畳んで収納している。一方でこのようなクロマチンの構造は DNA を標的とする様々な生命反応、DNA 複製、転写、組換え、修復の際に必要な因子が DNA にアクセスすることを妨げる。したがって、コンパクトなクロマチン構造を再編して標的となる DNA の配列を露出させたり、反応終了後に再度クロマチン構造を構築するための仕組みが必要となる。このようなクロマチン構造の変換には、現在、ヒストン分子の化学修飾やヒストンバリエーションと呼ばれる特殊なヒストン分子の置換挿入と、ATP 依存的にヌクレオソーム構造を変化させるクロマチンリモデラーが働いていることが明らかになっている。

クロマチン構造制御に働く因子の発見は比較的最近、1990 年代に入ってからで、ヒストン修飾に関してはテトラヒメナのヒストンアセチル化酵素 Gcn5 の発見、ATP 依存型のクロマチンリモデラーについては出芽酵母の Swi2/Snf2 の研究が端緒となり進展してきた。しかし、*SWI2/SNF2* だけでなく、*GCN5*、さらにはヒストン脱アセチル化酵素をコードする *SIN3*、*RPD3* についても、出芽酵母で蓄積された変異株の研究に基づく豊富な遺伝学的知見が、これらクロマチン制御因子研究の展開に大きく寄与してきたと言える。*gcn5* はアミノ酸合成に、*swi2* は接合型変換、*snf2* は蔗糖の代謝に関わる変異として分離され、いずれもが多数の遺伝子の発現に関わることが知られていた。出芽酵母の最初に発見された ATP 依存型のクロマチンリモデラー Swi/Snf 複合体は、ATPase サブユニットである Swi2/Snf2 を中心に 12 個の蛋白質で構成されている。Swi2/Snf2 の ATPase ドメインと相同性の高いドメインを持ち、クロマチンの再編に働く蛋白質は多数存在し、ATPase ドメイン以外の領域の特徴からさらに 4 つのサブグループ (Snf/Swi 型、CHD 型、ISW 型、Ino80 型) に分類される。Snf2/Swi2 は C 末端近くにアセチル化ヒストンと相互作用するプロモドメインと呼ばれる領域を、CHD (Mi-2) はメチル化ヒストン結合能のあるクロモドメインを持つ。また、ISW は SANT ドメインを持ち、Ino80 は特徴的なドメインを持たない。これらのサブグループには複数の類似した蛋白質が存在し、これらの存在は酵母からヒトまで高度に保存されている。また、ヒトの Snf2/Swi2 ホモログ BRG1、hBRM やショウジョウバエの ISWI は異なる複合体にも含まれ、さらにそれぞれの複合体にはサブユニット構成の異なる複合体が多数存在する。サブユニットの機能が解明されているものは少ないため、異なる複合体がそれぞれどのような反応に必要なのかは不明である。だがこの極めて多種類の複合体の存在は、正常な生命活動の維持のために多様なクロマチン構造変換の仕組みが必要なることを反映していると考えられる。ヒトの ATP 依存型クロマチンリモデラーの構成因子の変異は多くのガン

で見つかっており、この因子と発ガン、老化、分化との関連が明らかとなっている。また、ヒストン修飾についても修飾に働く因子の異常と薬物依存のような精神疾患とのかかわりも明らかにされてきており、これら染色体構造の変換機構とその制御は基礎生物学のみならず、医療との関連からも興味を持たれている。

我々は出芽酵母の Snf/Swi 型 ATP 依存型のクロマチンリモデラー、RSC の ATPase サブユニットをコードする遺伝子を 1992 年に同定し、以来、このリモデラーがセントロメア近傍のクロマチン構造形成、DNA 修復、転写制御などに働くことを明らかにしてきた。RSC には相同生の高い 2 つのサブユニット、Rsc1 と Rsc2 のいずれかを含む 2 種類の複合体が存在し、前者の複合体の存在量は後者の約 10 分の 1 である。最近我々は Rsc1 を含む複合体がオートファジー制御に特異的に働いていることを見いだした。本シンポジウムでは、これまでのクロマチンリモデラーの研究から見えてきた染色体構造、核機能の現状と謎について話したい。

前述のように最近の研究でクロマチン構造の制御機構についての研究が大きく進み、この機構が DNA に関わるほとんどの反応の進行を制御し、ゲノムの安定性維持にきわめて重要な意味を持つことが明らかとなってきた。この進展には酵母を用いた研究の寄与が極めて大きい。膨大な遺伝情報を担うゲノムを常に安定に保ちながら、時間的・空間的に秩序正しくその情報を取り出し、また正確な複製と分配を可能にすることは、さまざまな因子間の緻密な連携を要する極めて複雑なタスクである。しかしクロマチン構造制御機構と、DNA を標的とする反応との連携に関しては様々な疑問がまだ未回答のままに残されている。例えば、DNA に働く因子やクロマチン構造制御因子は、どのように膨大なゲノムの中から標的を見つけて集合するのか？ 機能を終えた後それらの因子群はどのような運命をたどり、クロマチンは元の状態に戻るのか？ そして何より、核という限られた空間の中でこのような DNA、RNA さらに多数のサブユニットからなる巨大な複合体群のダイナミックな反応がどのような機構で制御されているのか？ これらを含め、ゲノムや核構造の恒常性維持に関する様々な疑問への挑戦は、生命への理解を大きく進展させるとともに、ガンや老化、発生の異常に基づく奇形、組織の再生などの研究を進める上で、重要な手がかりを与えることは間違いなく、今後の研究にも酵母の果たす役割は大きいと期待される。