

学会/受賞報告書

第77回日本生化学会東北支部例会・シンポジウム 日本生化学会東北支部奨励賞 受賞

生物化学分野 助教
加藤 恭丈



受賞の感想：

今回の受賞にあたり、私は、研究開始以来、これまでに関わりのあった諸先生や先輩方の叱咤激励のおかげであることを感じており、ここにあらためて感謝申し上げます。授賞式では、その思いがこみ上げてきまして、転写制御の研究一筋でこれまで継続できたことに、これからも自信を持って邁進できるように思いました。とはいえ、まだまだ未熟なところが多々ある私ですので、また初心に戻って、日本の生化学の発展に貢献できればと思っています。

受賞研究：

「転写因子による転写調節とエピゲノム制御の共役機構」

抄録：

哺乳類には 500 を越える転写因子があるとされる。私達は、がん関連転写因子 MafK に注目して、転写因子による遺伝子発現制御の分子機構を解明することを目指してきた。MafK はパートナー分子とヘテロ二量体を形成し、Maf 認識配列 (MARE) に結合して、標的遺伝子の転写を制御する。この制御系は、赤血球分化、B リンパ球分化、酸化ストレス応答、鉄代謝制御など、様々な生命現象に関わる。例えば、鉄代謝関連遺伝子のヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) やフェリチン、フェロポーチンの転写は、MafK-Bach1 のヘテロ二量体により抑制化され、ヘムや酸化ストレスの刺激にともなって、MafK-Nrf2 のヘテロ二量体により活性化される。B リンパ球分化の過程では、MafK は主に転写抑制因子として機能し、Blimp-1 遺伝子などの発現を抑制することにより、液性免疫の量と質を制御する。私達は、成熟 B リンパ球株から MafK 複合体を精製し、MafK が Bach2 とヘテロ二量体を形成し、Blimp-1 遺伝子の転写を抑制する分子機構を明らかにした。さらに、MafK 複合体から S-アデノシルメチオニン (SAM) 合成酵素 MATII を同定した。MATII は、メチオニンと ATP を基質とする SAM 合成を触媒する。SAM は、既知の核内メチル基転移酵素のメチル基供与体であり、ヒストンや DNA がメチル化されエピゲノムを構築する際に必須の低分子である。私達は、MATII の複合体精製および質量分析もおこない、MATII が MafK や Bach1、Bach2 以外の転写因子や、Swi/Snf や NuRD、ポリコーム複合体などのクロマチン制御因子、G9a や Ehmt1、ALL1 などのメチル化酵素と複合体を形成することを示し、SAMIT 複合体 (SAM-integrating transcription regulation module) と名付けた。そして、MATII および SAMIT が MafK のコリプレッサーとして HO-1 遺伝子など標的遺伝子の転写を抑制すること、この抑制には MATII の SAM 合成活性が必要であることも明らかにした。さらに、SAMIT 複合体が SAM 合成とヒストン H1 および H3 のメチル化修飾という二段階反応を効率良く触媒することを見いだした。これらのことから、私達は、SAM 合成とエピゲノム制御が転写因子により共役する可能性を提唱する。