

第3章 遺伝情報を制御する

柳澤 純

筑波大学生命領域学際研究センター教授

3.1 転写を制御することは大切だ

私たちの研究室では、「転写」をコントロールするメカニズムについて研究している。生物の遺伝情報は DNA 上に蓄えられ、子孫へと伝えられる。DNA からは「転写」というプロセスによって RNA ができる。RNA にはさまざまな種類と機能があることがわかっており、現在急速に研究が進んでいる。RNA のうち、「メッセージャーRNA (mRNA)」とよばれる RNA は核から細胞質に移行し、その情報をもとにリボソームという翻訳マシンによってタンパク質が作られる。作られたタンパク質は、細胞を形成する材料になったり生命を維持するために働いたりする（第2章参照）。

人間の身体は、200 種類・60 兆個の同一の DNA を持った細胞（一部例外があるけれども）によって構成されている。DNA は生命の「設計図」とよくいわれるが、それは正しくない。設計図は細胞や人体が完成してしまえば不必要となるが、DNA は細胞や人体を正常に機能させ維持していくためにも必要だからである。そのような観点から見れば、DNA は「マニュアル」に近い。細胞は外からの刺激を受け取ったとき、DNA というマニュアルに従って次の行動を決定するのである。たとえば、マクドナルドのアルバイトがマニュアル通りに接客するのと同じである（あえて例をあげて説明するほど難しい話でもないが・・・）。

では、身体のすべての細胞は同じマニュアルを使っているのに、なぜ違った機能を持つ細胞（たとえば肝臓の細胞や心臓の細胞など）が存在するのだろうか？それは、細胞によってマニュアルの使用ページが違うからである。DNA というマニュアルは膨大なページから成り立っているが、個々の細胞はそのすべての情報

を使用しているわけではない。心臓だったらマニュアルの 13～39 ページと 129～156 ページ、肝臓だったら 40～57 ページと 101～128 ページを使用する、というように細胞によって使用する情報が異なるのである。細胞によって DNA のどの情報を使うかは「クロマチン」の状態によって決まってくる。では、DNA の使用ページを決めるクロマチンとはなんだろうか？クロマチンの状態を変えるととはどういうことなのだろうか？なにがどうやって変えるのだろうか？変わったからなんだったというのだろうか？変わんなかったら困るのだろうか？などの疑問に対して本章では（答えられる範囲で）答えようと思う。

3.2 道は開かれる

私は小さい頃から建築家になるのが夢だった。いまでも、すごい建築物を見るとゾクゾク・わくわくする。中学校のころは映画監督になりたいと思っていた。日曜日には塾をサボっては 1 日に 3 本は映画を見ていた。高校に入ると絵描きになりたくなり芸大を目指すことにした。しかしながら、家族の反対にあい、あえなく断念。高校の後半になると、数学や情報関係、経済にも関心が芽生え（といってもたいした関心ではなく「へ～、おもしろいね」といった程度の関心）、結局、大学は経済、情報、建築、数学、生物などなんの脈絡もなく受けまくり、不思議なことに軒並み合格した。自分の合格運はこのときに使い果たしたようで、この後の人生で合格したのは自動車免許の試験と大学院の試験のみ、あとは薬剤師の国家試験 3 回不合格、放射線主任者の国家試験 3 回不合格など惨憺たる戦績である。両親が生物学者だったことと、国立の授業料が安いので国立に行きなさいという両親からの息子思いのありがたいアドバイスもあり、最終的には東京大学理科Ⅱ類に入学した。

東大は入学時に学部を決定するのではなく、2 年次に希望の学部を提出し、成

績によって学部が決まるという過酷なシステムのもと運営されている。だが、希望学部に入るために一生懸命勉強するのはほんの一握りの学生だけで、私を含めほとんどの学生は勉強など当然しない。きれいなドイツ語などは必修にも関わらず1年から2年まですべて不可をとり、3年生には規定上進級できないはずなのに、事務がどこをどう間違ったのか進級可になってしまった。さて、進級する以上学部を選ぶ必要がある。大学に入ってから「理論物理」に関心を持った私は(関心をもったといっても「ふ〜ん、そうなんだー」といった程度の関心ではあったけれど)、理学部物理学科に進学するつもりになっていた。しかし、当時からの親友であり、現在は北海道大学の准教授である山本融氏に「きみの頭では無理だからやめておけよ」と言われ、あえなく断念、結局彼に誘われ薬学部に進学した。いまでも、「もし物理学をやっていたら今頃ノーベル賞を取れていたのではないだろうか」と思うことがある。

通常、このような話を書く場合、「昔から研究者にあこがれて」だとか、「運命を変えるような出会いやできごとがあつて」などとなるのであろうが、ほとんどの人の人生においてはそんな劇的なことは起こらないのではないだろうか？私の人生にもすごい岐路があり、「選択に迫られた」だとか、「すごいことが起こって偶然こうなってしまった」だとか、「夢をつかむためにこんなに苦労したというような」キャッチーかつ教育的な逸話はないのである。だが、そんなつまらない人生でも多分に影響を受けた人物というのは何人かいるものだ。そのなかの一人が現在東北大学にいる関政幸氏である。関さんは薬学部の所属研究室の先輩で、新入生の私は、手取り足取り実験を指導していただいた。私が、社会に出てその類稀なる才能を生かし金持ちになるという輝かしい未来を捨て、しがない研究者の道を進むようになったのは関さんの影響が極めて大きい(関さんのせいでこうなっちゃったと言い換えてもいいくらいだ)。関さんのすごいところは常にポジ

タイプであること、そして発想がでかいことだ。あまりにでかすぎて、ほとんど妄想と区別がつかなくなることもあるが、いつも魅力的なアイデアをだしてくるので、常に関さんのまわりは盛り上がっていた。とにかく面白かったのである。そんなこんなでついつい大学にも長居をしてしまい、研究の世界から抜けられなくなってしまうのだ。だから、若い諸君は今何をやっていいかわからなくても気にする必要はない。迷いながら進んでいるうちに道が見つかるのだ。では、話を研究にもどそう。

3.3 クロマチンは結構すごい

私たちの1つの細胞のDNAをずるずると引き伸ばすと2メートルの長さになる。逆にいえば、2メートルの細いひもがああ小さい細胞のなかに押し込まれているのである。当然のことながら、DNAは細胞の中でからまってしまう危険性に常にさらされているのだ。しかし、大切なマニュアルがからまってしまつては生命維持もままならない。そこで、このような危険から大切なDNAを守るため、「ヒストン」というタンパク質が存在する。DNAはこの「ヒストン」タンパクに巻きつくことによって、からまりあわずにコンパクトに細胞内に収納されているのである【図1】。たとえていえばトイレットペーパーが芯に巻きついているようなものだ。トイレットペーパーが芯に巻きついていなければ、すごく邪魔だし使いにくいことおびただしいことは想像できるであろう。さて、トイレットペーパーは芯に巻きついた状態でもトイレットペーパーとよばれるが、DNAが「ヒストン」に巻きついたものは「ヌクレオソーム」とよばれる。さらに、ヌクレオソームが集まったものを「クロマチン構造」という。

細胞内での染色体DNAの折りたたみのモデル

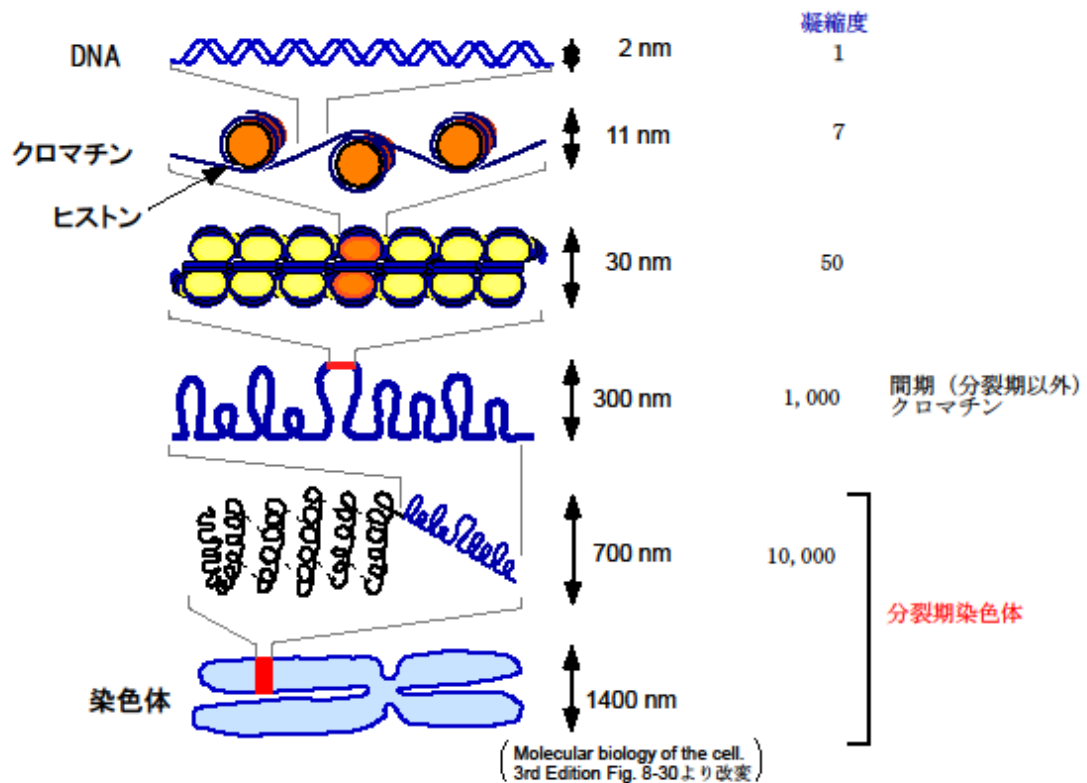


図1 細胞内での染色体DNAの折りたたみモデル

DNAはヒストンとよばれるタンパク質の結合によって、コンパクトに細胞のなかに収納されている。

さて、「ヒストン」に巻きついているお蔭でDNAは細胞の中でからまらずに存在できるのだが、困ったことに「ヒストン」に巻きついたDNAは、「ヒストン」が邪魔になるため「転写」が起こらない。「ヒストン」に巻きついたままでDNAを読み取ってメッセンジャーRNA (mRNA) を作り出せということは、巻物をほどかずに読めというようなものなのである。そこで、読み取りたい部分の「ヒストン」をDNA上から移動し、mRNAを作る必要が出てくるのである。逆にいえば、必要な情報を持つDNA領域の「ヒストン」をはずし、必要でない領域には「ヒストン」を結合させておけば、DNAもからまりあわず、必要な遺伝子だけの「転写」

を効率よく行うことができるのだ。さらに、「ヒストン」の結合している領域としていない領域を細胞によって変化させることにより、機能の違った細胞を作ることが可能になるのである。このようにして DNA 上のヒストンの結合状態を、ある領域にわたり変化させることを「クロマチン構造変換」とよぶ。では、どのようにして特定の DNA 領域のクロマチン構造変換が起きるのだろうか？

3.4 クロマチン構造変換が鍵である

細胞中には「転写調節因子」とよばれるタンパク質がある。この転写調節因子には多くの種類があり、細胞によって持っている転写調節因子の種類が異なる。転写調節因子は DNA の特異的な配列を認識して結合することが可能である。たとえば、ある転写調節因子 A は DNA の配列が G G A A T T C C の部分に結合し、他の転写調節因子 B は C C G G G C の部分に結合するというように、転写調節因子の種類によって結合できる DNA の配列が違っているのである。多くの転写調節因子は、DNA がクロマチン構造をとっていても（DNA にヒストンが結合していても）自分が結合できる配列を探し出し、その領域に結合することができる。この転写調節因子の結合が領域特異的なクロマチン状態の変換へとつながる。では、転写調節因子が DNA 上の特異的な配列に結合してから、どのようにして周囲のクロマチン状態を変化させるのか（ヒストンと DNA の結合状態を変化させるのか）を見ていこう。

転写調節因子が DNA 上に結合すると、転写調節因子を足場として多くのタンパク質が結合できるようになる。クロマチン構造変換を行うのは、実際には転写調節因子ではなく、転写調節因子を介して DNA 上に結合するこれらのタンパク質群である。これらのタンパク質群は、通常大きなタンパク質複合体を形成している。クロマチン状態を変換するこれらのタンパク質複合体は「クロマチン再構成因子

複合体」とよばれ、大きく分けて2つのグループがある。1つめのグループには「ATP 依存的クロマチン再構成因子」を含むタンパク質複合体が、もう1つのグループには「ヒストン修飾酵素」を含むタンパク質複合体が属する【図 2】。それでは、これらの「ATP 依存的クロマチン再構成因子」と「ヒストン修飾酵素」がどのようにしてヒストンと DNA の結合状態を変化させ、クロマチン状態の変換に寄与するのかを説明しよう。

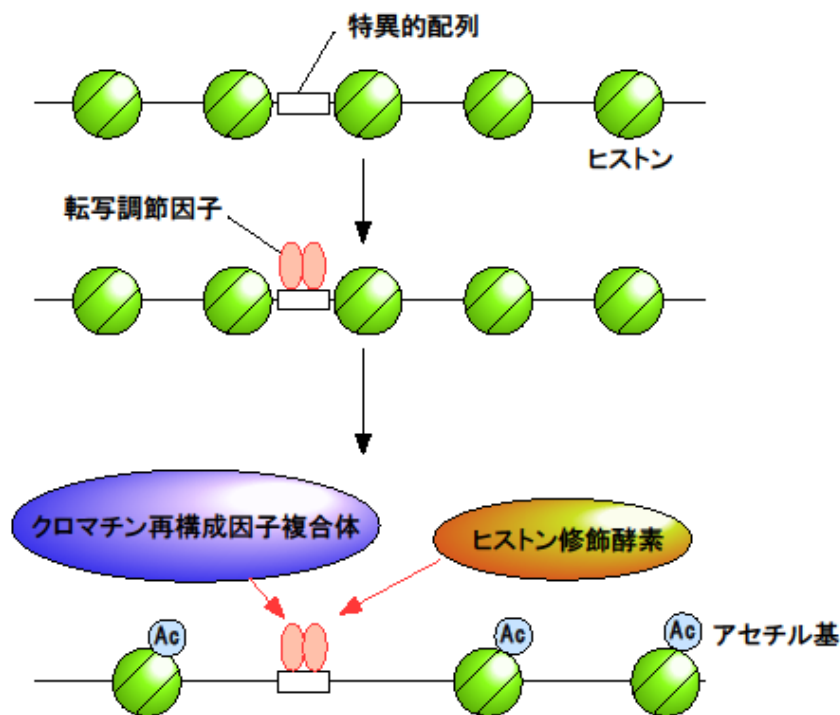


図 2 クロマチン構造変換のメカニズム

クロマチン構造変換にはヒストンと DNA の結合を変化させる必要がある。この過程には、2種類のタンパク質複合体が主に働く。1つは ATP 依存性クロマチン再構成因子複合体であり、もう一つはヒストン修飾酵素である。Ac はアセチル基。

3.5 クロマチン構造変換のメカニズムはこうだ

クロマチン再構成因子は、「ATP」を加水分解し、そのエネルギーを用いて DNA 上のヒストンを DNA に沿ってスライド（平行に移動）させることができる。ATP

はご存知の通り、解糖系やミトコンドリアでつくられる細胞内のエネルギー通貨である。一方、「ヒストン修飾酵素」は、ヒストンを化学修飾することができる酵素群の総称である。ヒストンは、N末端に構造を持たない尻尾のような部分がびろんと出ており、その部分が DNA との結合に重要な役割を果たしている。この領域は複数のヒストン修飾酵素によってさまざまな化学修飾を受けることが明らかになっている。代表的な修飾は、リン酸化、アセチル化、メチル化、ユビキチン化(3.11 参照)などである【図 3】。特にアセチル化とメチル化については研究が進んでおり、転写との関係が深いことが明らかになっている。

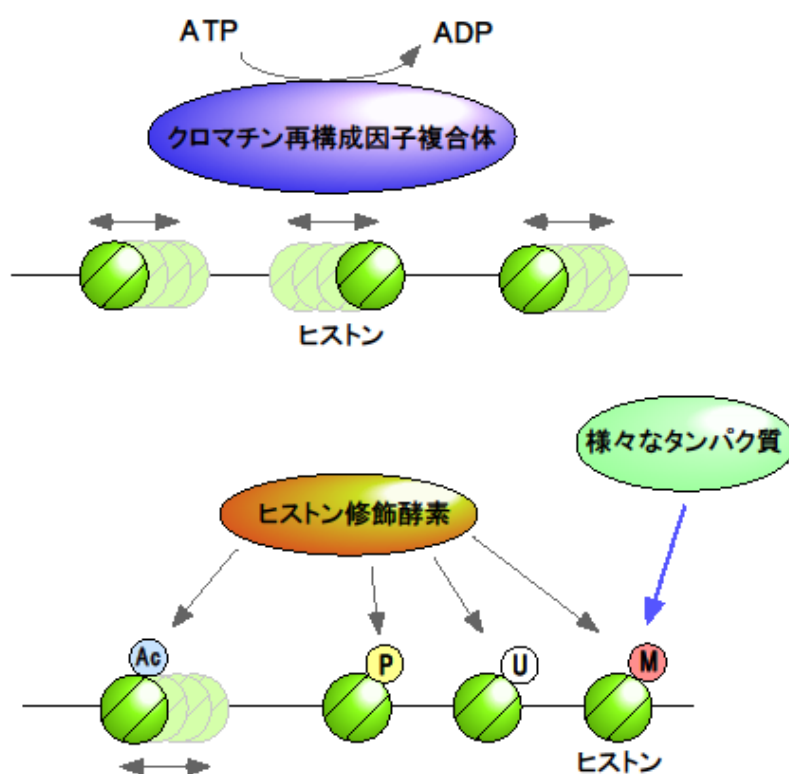


図 3 ATP 依存性クロマチン再構成因子とヒストン修飾酵素の機能

ATP 依存性クロマチン再構成因子は ATP のエネルギーを使ってヒストンを DNA に沿ってスライドできると考えられている。一方、ヒストン修飾酵素は、ヒストンにさまざまな修飾基を導入することによって、ヒストンと DNA の親和性を変化させたり、ヒストンに修飾基を認識して結合するタンパク質をよび込んだりする。Ac:アセチル基、P:リン酸基、U:ユビキチン、M:メチル基

アセチル化とはヒストンのN末端テイル（尻尾のこと）にアセチル基を入れることである。アセチル基が入るとヒストンとDNAとの結合の強さが弱くなる。そのため、ヒストンがDNA上をスライドしたり、DNAから外れやすくなったりすると考えられている。アセチル基によってヒストンとDNAの結合が弱くなる理由は、ヒストンとDNAの荷電による。DNAにはリン酸基がたくさんついており、マイナスの荷電を持つ。一方、ヒストンは塩基性のタンパク質で強いプラスの荷電を持っている。そのため、両者は電氣的に強く引き合うようになっている。DNAからヒストンを引き離すためには、ヒストンのプラスの荷電を中和する必要がある。アセチル基はマイナス荷電を持つため、ヒストンにアセチル基が入るとヒストンの荷電が中和され、DNAとの結合が弱くなる。

このようにアセチル基は、ヒストンの荷電状態を変化させることによって、ヒストンとDNAとの結合の強さを変えて、クロマチン状態を再構築することができる。一方、同じ化学修飾でもメチル基は電荷を持たないため、アセチル基のようにヒストン荷電を変化させ、クロマチン状態を変換することはできない。メチル基がヒストンのN末端テイルに入ると、メチル化されたヒストンテイルを認識して新たなタンパク質群がヒストン上に結合する。このようなタンパク質は「プロモドメイン」とよばれるアミノ酸配列を持ち、この領域でメチル化されたヒストンに結合する。プロモドメインを持つ多くのタンパク質は「ATP依存的クロマチン再構成因子」である。これらのタンパク質は、メチル化されたヒストンに結合し、ATPのエネルギーを利用して周囲のヒストンをスライドさせ、クロマチン状態を緩める働きをする。このように、ヒストン修飾酵素とATP依存的クロマチン再構成因子は互いに協力しながら転写調節因子の結合した周辺の領域のクロマチンを再構成する。クロマチンを緩んだ状態にすることを、クロマチンを「活性化する」という。一方、プロモドメインを持つタンパク質にはクロマチン状態を

強固にするものも存在する。「HP1」とよばれるタンパク質はメチル化されたヒストンに結合してクロマチン状態を強固にし、転写を抑制する方向に働く。このようなクロマチン状態は活性化とは逆に「不活性」な状態とよばれる。このように、ブロモドメインを持つタンパク質には大きく分けて2種類あり、そのどちらが結合するかで、クロマチン状態が変わってくる。では、相反する機能を持つタンパク質のうち、どちらが結合するかをどのように決定するのだろうか？

3.6 ヒストン修飾からヒストンコードへ

メチル化はヒストンテイルの数箇所のリジンというアミノ酸部分に起こることが知られている。ヒストンは4種類のタンパク質、「H2A」、「H2B」、「H3」、「H4」から構成される。4種類のタンパク質が2つずつ、計8個のタンパク質が複合体を形成して、それにDNAが巻きついているのである。これらの構成タンパク質はそれぞれN末端テイル部分をもっており、DNAとの結合に重要な役割を果たしている。たとえば、ヒストンH3ではN末端から4番目と9番目のリジンがメチル化されることが知られている。面白いのは、4番目のリジンのメチル化はクロマチンの活性化と関係し、9番目のリジンのメチル化は不活性化と関係することである。これは、4番目のリジンのメチル化がクロマチン状態を活性化するタンパク質複合体との結合に関与するのに対し、9番目のメチル化は不活性化に関与するタンパク質複合体の結合を促進するからだと考えられている。このように、メチル化を認識するタンパク質複合体には、活性化するものと不活性化するものの2種類があり、それらの結合はメチル基がはいるリジンの位置によって変化するのである。

このように、クロマチン状態を制御するためには、導入基（たとえばアセチル化やメチル化など）とそのテイル上での位置が大きな意味を持つ。化学修飾は複

数の位置に同時に入ることが可能なため、ヒストンの修飾パターンが遺伝子発現に関わる情報をコードしているとするデイビッド・アリス博士の「ヒストンコード仮説」が広く認知されてきている。ヒストンコードというのは簡単に言えばバーコードみたいなものである。バーコードは情報をバーであらわし、それをリーダーで読み取ることによって再度情報に置換している。ヒストンコードでは、細胞内のさまざまな情報が集約され、ヒストン修飾酵素によってヒストンテイル上に修飾基と位置の情報として記録される。記録された情報は、リーダーに相当するタンパク質によって読み取られ、クロマチン状態の変換へとつながっていくのである。(ちなみに、ヒストンコード仮説を世界で一番最初に唱えたのは、アリス博士ではなく、何を隠そう、この私である。ヒストン修飾が複数の修飾基によって行われること、修飾位置がいくつもあることから、その組み合わせが情報を蓄積するのに最適であることをいち早く見抜き、研究室のセミナーで発表したのが誰にも理解されなかった。大変残念なことである。)

このように化学修飾がヒストンに導入されることによって、クロマチンの行く末が決まるのであるが、逆に、化学修飾をヒストンからははずす酵素群も存在する。アセチル基は一般に「ヒストンアセチル基転移酵素 (HAT)」という酵素によってアセチル CoA (CoA (補酵素 A) にアセチル基が結合) からヒストンに移される。このアセチル基をヒストンから除去する酵素を「ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC)」という。HDAC はヒストンからアセチル基を除去することによって、活性型のクロマチンを不活性型へと変換する。また、メチル基はメチル基転移酵素によってヒストンに導入されるが、メチル基を除去する酵素もつい最近見いだされ世界中で研究が進められている。さらに、ユビキチン化など、その他の修飾についても解析が進められており、今後の進展が期待される領域である。

3.7 クロマチン構造変換から転写の開始へ

ヒストン修飾酵素や ATP 依存的クロマチン再構成因子が働いて、ヒストンと DNA との相互作用が弱くなりクロマチンがほどけると、それまでヒストンによってカバーされていた DNA 上の転写開始領域が露出する。転写開始領域は TATA からなる DNA 配列 (TATA-box: チミン、アデニンの繰り返し配列) が存在し (存在しない場合も多い)、TATA-box binding protein(TBP) というタンパク質を介して巨大なタンパク質複合体が結合する。このタンパク質複合体は、「基本転写因子複合体」とよばれ、DNA 上に RNA ポリメラーゼを連れてきて転写を開始する役割を果たす。基本転写因子複合体と転写の開始についても多くの解析が進んでおり、メディエーター複合体など、新しい複合体の重要性がクローズアップされると同時に、mRNA の伸長反応やスプライシングと基本転写因子との関係も次第に明らかになってきている【図 4】。

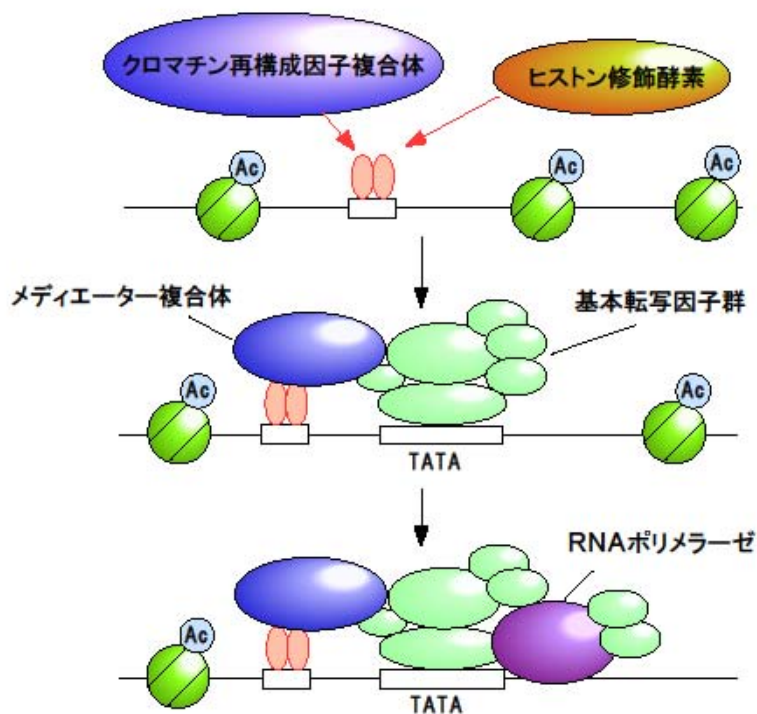


図 4 クロマチン構造変換から転写開始までのステップモデル

このように DNA にはヒストンが結合し、通常は不活性型クロマチン構造をとることによって基本転写因子の転写開始領域への結合が阻害され、転写が抑制されているが、転写調節因子が転写開始領域近傍の特異的な DNA 配列を認識して結合すると、クロマチン状態を変換するタンパク質群がリクルート(呼び込む)され、クロマチン状態を活性化する。その結果、転写開始領域への基本転写因子群の結合が可能となる。転写開始領域に結合した基本転写因子群は RNA ポリメラーゼをよび込むことによって下流に位置する遺伝子の転写を開始する、と、まあ、簡単に言えばこのようなことが起こっていることが明らかになってきたのである。

このような流れでわかることは、結局、転写調節因子が転写する遺伝子を決めているということである。転写調節因子は大きく 3 つのグループに分けることができる。1 つ目はすべての細胞で常に発現しており、細胞の基本的な機能を司るタンパク質の転写を行っているもの、2 つ目は、時期や細胞種特異的に発現し、その細胞特有の機能や運命を決定するもの、3 つ目は、細胞外の環境やホルモン刺激のようなシグナルに応答して活性化し、細胞の機能や運命を決定するものである。どのグループの機能も大変重要だが、本稿では私たちの研究対象の 1 つである 3 つ目のグループ、なかでも「核内レセプター」に焦点を当て解説しよう。

3.8 細胞のシグナル応答と転写制御

3 つ目のグループも、さらに、①シグナルによって直接制御される転写調節因子と、②間接的に制御される転写調節因子の 2 つに分けることができる。②のシグナルによる間接的な制御にはリン酸化カスケード、セカンドメッセンジャー、分解制御など複数のメカニズムが存在する。EGF (上皮細胞増殖因子) などの細胞増殖因子は、細胞表面上の受容体型チロシンキナーゼによって受容される。このとき発生するシグナル情報は、受容体型チロシンキナーゼから下流のリン酸化

タンパク質にリン酸基という形で順次受け渡され、最終的に MAPK (MAP キナーゼ ; リン酸化酵素) のリン酸化を引き起こす。リン酸化を受けた MAPK は、リン酸化することで転写因子を活性化する。②の 2 つ目のメカニズムは、シグナルを受容する膜受容体の下流に細胞内セカンドメッセンジャーが存在する場合である。TGF β が細胞膜上の TGF β レセプターに結合すると、レセプターによって細胞内の Smad がリン酸化され、核内に移行し、CBP をリクルートすることによって転写を活性化する。3 つ目の分解による制御は p53 のような転写因子に見られる。p53 は、通常 Mdm2 とよばれるタンパク質でユビキチン化され、分解されることによって細胞内の量が低く保たれている。DNA に障害が起こると p53 のリン酸化、アセチル化が促進し、同時に、核小体の崩壊により Arf が核質に移行することによって Mdm2 との結合が阻害される。この結果、核内に p 53 が蓄積し、標的遺伝子群の転写活性が上昇する。このほかにもこのグループにはいろいろなバリエーションが存在する。

一方、シグナルによって直接活性が制御される転写因子の代表例が私たちの研究材料となっている核内レセプター (核内受容体) である。核内レセプターはステロイドホルモン、脂溶性ビタミン、脂質、コレステロール代謝物、低分子脂溶性の外来物質など、細胞膜を透過できる物質と直接結合する。これらの物質と結合した核内レセプターは、細胞質から核への移行と DNA への結合、構造変化による転写活性化因子のリクルートによって転写を活性化する。では、核内レセプターの機能を見ていこう。

3.9 核内レセプターは結構すごい

核内レセプターは、ヒトで 48 種類存在する受容体である。普通の受容体は細胞膜にあり、血中などを流れてきたホルモンをつかまえてその情報を細胞内に伝

達する働きを担っているが、核内レセプターはそのような受容体とは異なり、細胞内に存在することが特徴である。では、どうして細胞膜ではなく、細胞内に存在するのだろうか？核内レセプターが受容する物質（リガンドという）は低分子の脂溶性物質である。膜レセプター（膜受容体）のリガンドは水溶性物質であるため、脂質でできている細胞膜を通過することができない。しかし、核内レセプターのリガンドは脂溶性物質であるため、細胞膜を通過することが可能である。そのため、細胞内に受容体があっても何ら不便は感じないのである。それどころか便利でさえあるのだ。先にも記したように、受容体の受け取ったシグナルは最終的には転写に置き換えられる。膜受容体から転写位置までは距離があるため、さまざまなタンパク質を介して受容体の受け取った情報を伝えていかななくてはならない。一方、核内レセプターはシグナルを受け取ると（リガンドが結合すると）、それ自体が転写開始領域に結合して転写調節因子として働いてしまうのだ。いふなれば、仲買業者をすっとばして生産者と消費者が直接結びつく産地直送のようなものだ。この結果、すばやく正確な情報を伝えることが可能となるのである【図5】。

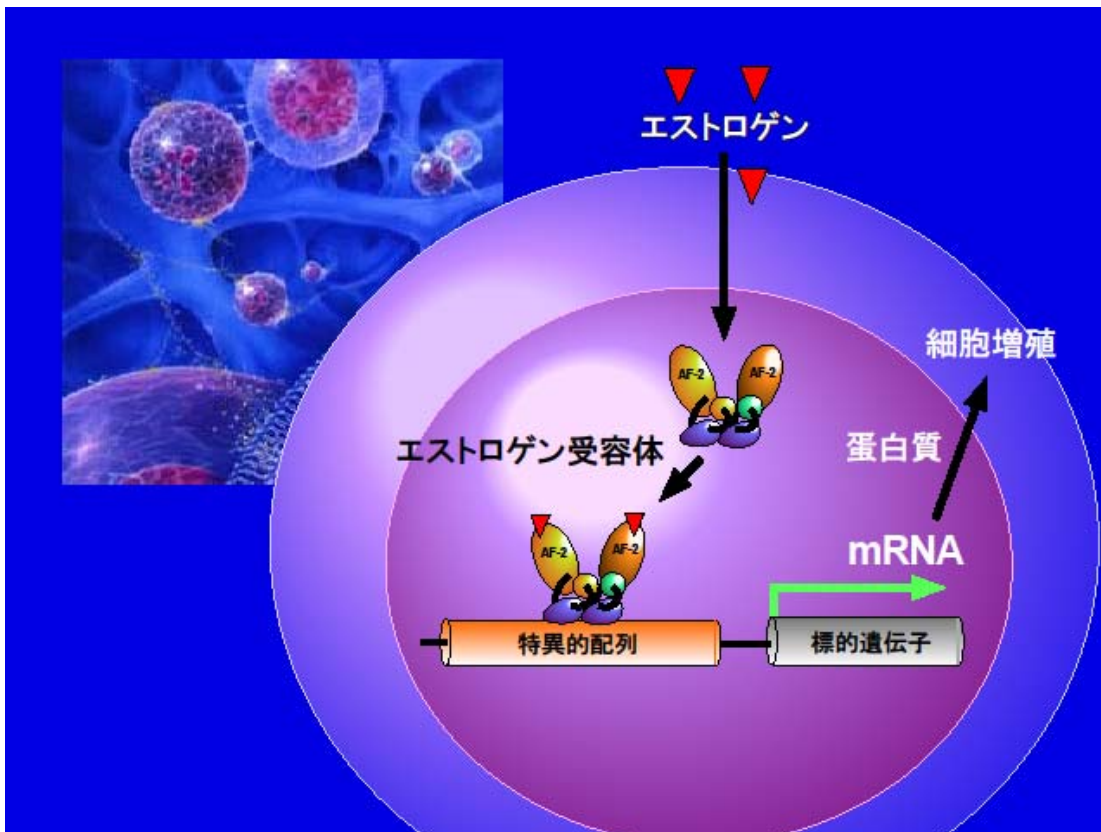


図5 核内レセプターの機能発現メカニズム

核内レセプターは転写調節因子の1つである。生体内の低分子脂溶性物質を受け取ると活性化して2量体を形成し、DNA上の特異的な領域に結合して下流に位置する標的遺伝子の転写を調節する。

核内レセプターは低分子脂溶性物質をリガンドとする。低分子脂溶性物質とは、たとえば、ビタミンAやD、ステロイドホルモンや性ホルモン、コレステロールや脂質といったものである。これらの物質はからだを維持していく上でどれも重要であり、核内レセプターの機能が破綻するとさまざまな病気になってしまう。たとえば、ビタミンDはビタミンDレセプター（VDR）に結合することによってカルシウムの吸収を司るが、この機能に異常が起こると「くる病」になる。性ホルモンであるアンドロゲンやエストロゲンはアンドロゲンレセプター（AR）とエストロゲンレセプター（ER）に結合するが、これらの機能が亢進すると前立腺癌や乳癌の増悪を招くことが知られている。また、コレステロール代謝物や脂質代謝物もLXRなどの核内レセプターのリガンドとなり、コレステロールや脂質の代

謝を制御していることが明らかになっている。このシステムの制御異常は動脈硬化や高脂血症といった生活習慣病を引き起こす。裏返してみれば、これらのレセプターをきちんと制御することによって、さまざまな病気を治すことも可能になってくる。特に核内レセプターは低分子脂溶性物質と結合してその活性が変化することから、化学物質によって活性を制御することも可能であり、創薬の良好な標的分子となっている。

3.10 核内レセプターの転写活性化メカニズムはこうだ

核内レセプターは、どれも基本的に同じような構造をしている。だいたい真ん中あたりに DNA 結合に必要な領域があり（これは zinc finger という構造だ。その名のとおり亜鉛を含んだ構造体で DNA を挟み込むように結合する）、右側（C 端側）にリガンド結合領域を持つ。N 末端側にも領域があるが、この領域は核内レセプターごとに長さもアミノ酸配列も異なっており、レセプターの種類によって機能が異なるのではないかと考えられているが、いまだにはっきりとしたことは明らかになっていない。リガンド結合領域は 12 個の α ヘリックス構造によって構成され、リガンド結合によって 12 番目の α ヘリックスの構造が変化することが X 線結晶構造解析によって明らかになっている【図 6】。

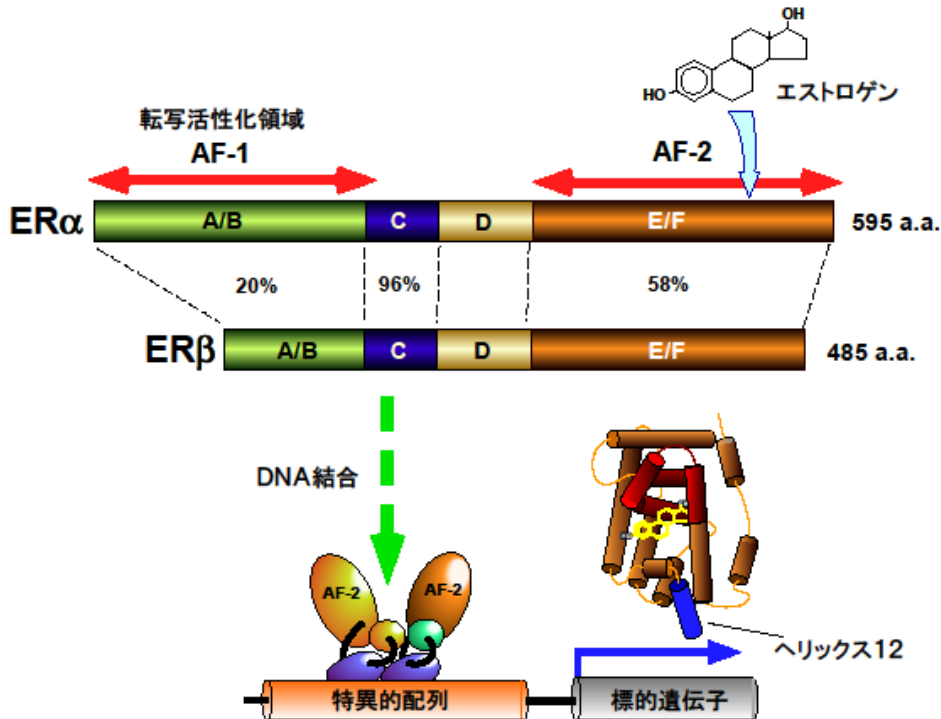


図 6 核内レセプターの構造

核内レセプターはヒトで 48 種類ほど存在する。基本的には同様の構造をとっているため、ここではエストロゲンレセプターの構造を示した。エストロゲンレセプターは、 α と β の 2 つのサブタイプが存在する。便宜的に A から F までの 6 つの領域に分けられており、A/B と E に転写を活性化する領域が存在する (AF-1 と AF-2)。リガンドであるエストロゲンは E 領域に結合し、C 領域で DNA 上の特異的な配列を認識して結合する。E 領域は 12 個の α ヘリックス構造で構成されていることが明らかとなっている。

リガンドには核内レセプターに結合してその転写活性を促進するものと、転写活性を抑制するものがある。前者のような化合物を総称して「アゴニスト」といい、後者を「アンタゴニスト」とよぶ。非常に興味深いのは、アゴニストとアンタゴニストで 12 番目のヘリックスの構造変化が異なることである。このことは、このヘリックスの特異的な構造変化が核内レセプターの転写活性化に重要であることを示している【図 7】。

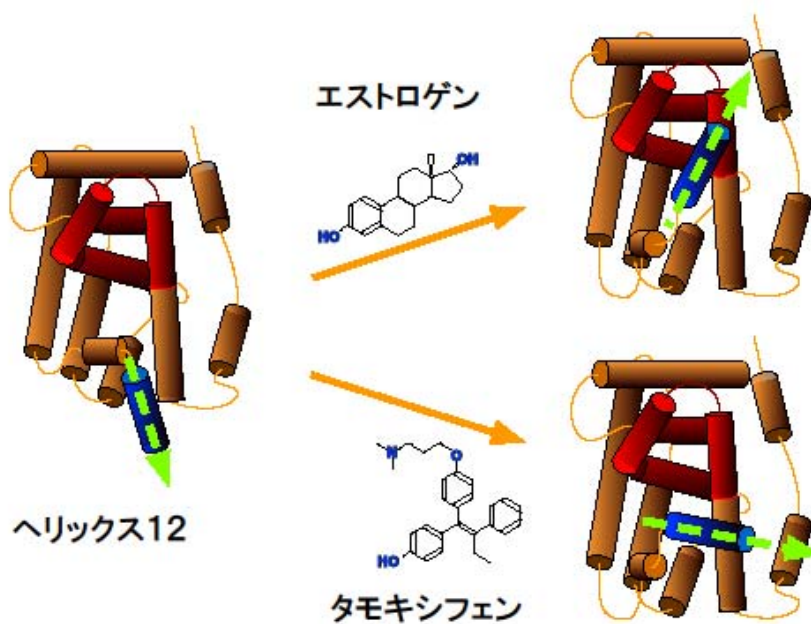


図7 リガンドによる核内レセプターの構造変化

エストロゲンレセプターにリガンドが結合すると、12番目の α ヘリックスの構造（方向）が変化することがX線構造解析によって明らかになっている。この α ヘリックスの方向は、リガンドの種類によって異なり、アゴニストでは3番目の α ヘリックスと平行になる位置に12番目のヘリックスが移動し、3番目と12番目のヘリックスに挟まれた溝に転写活性化因子とよばれるタンパク質がはまり込む。一方、アンタゴニストではヘリックス12の方向が異なるため溝が形成されず、転写活性化因子が結合できない。

1997年に当時東京大学で加藤茂明教授のもとで助手をやっていた私は、リガンド結合を認識して結合してくるタンパク質を細胞から見つけてくるという研究を行った。方法は簡単である。まず、エストロゲンレセプター（ER）のタンパク質を用意し、そのタンパク質にアゴニストであるエストロゲン（女性ホルモン）とアンタゴニストであるタモキシフェン（乳癌の薬）を結合させる。その後このタンパク質と細胞をすりつぶした液体（タンパク質が大量に含まれる。「細胞抽出液」という）を混ぜて、アゴニストとアンタゴニストの結合したレセプターそ

れぞれに特異的に結合するタンパク質を見つけ出そうというものである。このように3分クッキングのレシピのようにしてしまうとサルでもできそうだが、当時の日本の技術では極めて困難であることがやってみて初めてわかった。

余談であるが、私の人生はやってみてから困難であることが大変多い。一部には、これは計画性や先見性がないせいだと思っている輩もいるようだが、そうではなくポジティブシンキングのなせるわざなのである。考えているとうまくいくような気がしてとりあえずやってみてしまうのだ。

さて、まずなにが困難だったかという、細胞からアゴニストまたはアンタゴニスト依存的に結合する多種のタンパク質を見つけるまでは何とかあったのだが、それらのタンパク質が何であるかを決定する作業（「同定」という）で技術的な壁にぶちあたった。当時の技術ではタンパク質の同定には、「エドマン分解」という方法により同定したいタンパク質のアミノ末端からアミノ酸を1つずつはずしてやり、これをカラムにかけて溶出し、その溶出位置からアミノ酸を同定することを繰り返すという、気絶するようなステップを踏まなければならなかった。この方法には試料となるタンパク質が大量に必要であり、また、1種類のタンパク質の同定に2日という時間がかかってしまう。私が同定したいタンパク質は必要量の1万分の1しかなく、さらに90種類もあったのだ。仕方がないので、北川浩史氏（現群馬大学教授）と協力し（かれは協力ではなく強制だということかもしれないが、個々人の見解に相違のあるのは世の常であるので私はそんなことは気にも留めない）、1トンの細胞から抽出液を作ってタンパク質の同定を試みた。加藤研究室は東京大学分子細胞研究所にあったのだが、研究室が手狭だったにもかかわらず人気があり、多くのポスドクと学生が研究に邁進していた。そのため、個人の机はなく40センチほどの実験台にノートパソコンを置いて書類作成やデータ整理をし、実験のときにはPCを閉じてその上で反応を仕掛けるといった状

態であった。当然のことながら、1トンの培養液から収穫した細胞を破碎するスペースなどなく、仕方がないので廊下にアイスボックスを並べて座り込んで実験をしていた。それほど苦勞したにも関わらず量が足りず、結局アミノ酸配列を決定することができない。さて、どうしたものだろうと困り果てていた。そんなとき農工大の高橋信弘先生と当時高橋研に在籍していた柳田光昭先生(現順天堂大学)が質量分析器を用いたタンパク質の同定を行っているとの聞き、農工大の研究室に伺ったところ共同研究を快諾していただき、すべてのタンパク質の同定に(私ではなく、柳田先生が)成功した。その数年後、田中耕一氏がこのタンパク質同定技術の開発に貢献した功績でノーベル賞を受賞したときには感慨深いものがあった。

このような楽しくも苦しい研究生活からいくつかがことが明らかになってきた。ERにリガンドが結合していないときには、ERは「シャペロンタンパク質」というタンパク質と結合してDNAへの結合が阻害された状態にある。ERにアゴニストであるエストロゲンが結合すると、構造変化が起きてシャペロンタンパク質が解離し、かわりに60種類ほどのタンパク質が結合してくる。このタンパク質群には転写に関与するもの、スプライシング(第2章参照)に関与するものなどが含まれていた。これらのタンパク質を詳細に解析したところ、3種類の大きなタンパク質複合体がエストロゲン依存的にERに結合することが明らかになった。そのうち2種類はヒストンアセチル基転移酵素(HAT)を含み、1種類は基本転写因子複合体形成に必要な「メディエーター複合体」とよばれるタンパク質複合体である。アゴニストの結合したERはHATを含むタンパク質複合体をリクルートし、その後メディエーター複合体をよび込んで基本転写因子を転写開始領域に固定するものと考えられる。

一方、アンタゴニストであるタモキシフェンが結合した場合にはエストロゲン

が結合した場合とまったく異なったタンパク質群がリクルートされてくる。当初から、アンタゴニストの結合はアゴニスト結合時にリクルートされるタンパク質群の結合を阻害するだろうことは予想していたが、それだけではなく積極的にヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を含むタンパク質複合体を ER へとリクルートしていたのだ。この結果から、アゴニストはクロマチンを活性化する複合体を ER へと連れてくるが、逆にアンタゴニストはクロマチンを不活性化する複合体をリクルートすることによって転写を抑制することが明らかとなった。

ER にアゴニストが結合するとリガンド結合領域の 12 番目のヘリックスの角度が変わり、3 番目のヘリックスと溝を形成する。海外の研究グループは、この溝に HAT 中のロイシン-X-X-ロイシン-ロイシン（X はいろいろなアミノ酸）という配列がピッタリとはまり込み、両者が結合することを明らかにした。さらに、このチームとは異なる研究グループがアンタゴニスト結合時の ER と HDAC との結合に必要な HDAC 中のアミノ酸配列も見つけ出している。

3.11 乳癌とエストロゲンレセプター

女性ホルモンであるエストロゲンは、女性生殖器の発達や性行動、妊娠・出産などに必須である。さらに、女性の場合、閉経してエストロゲンがほとんど産生されなくなると、動脈硬化、高脂血症、骨粗しょう症などさまざまな病気の発症率が上昇する。このようにエストロゲンは、身体の健康を維持する上でも重要な役割を担っているが、一方で、子宮内膜症や子宮癌の発症に関与したり乳癌の増殖を促進するなどといった悪い面も知られている。特に乳癌では、その 7 割近くが ER を発現し、エストロゲン依存的に増殖することから、エストロゲンと競合して ER に結合し、その転写活性を抑制するタモキシフェンが治療薬として使われている【図 8】。タモキシフェンは HDAC を ER にリクルートすることによって

乳癌の増殖に必要な遺伝子の転写を抑制し、乳癌の増殖を阻害することは先に述べた通りである。さて、このように ER は乳癌治療の標的となっているが、タモキシフェンのような薬は最初の数年は乳癌に対して著効を示すものの、数年すると乳癌が耐性を獲得し、薬が効かなくなることが知られている。この薬剤に対する耐性獲得が乳癌治療の上での大きな障害となっている。したがって、今後の乳癌治療薬の開発では、耐性を獲得しにくい薬の開発や、耐性を獲得した乳癌に効果のある薬の開発が重要となる。

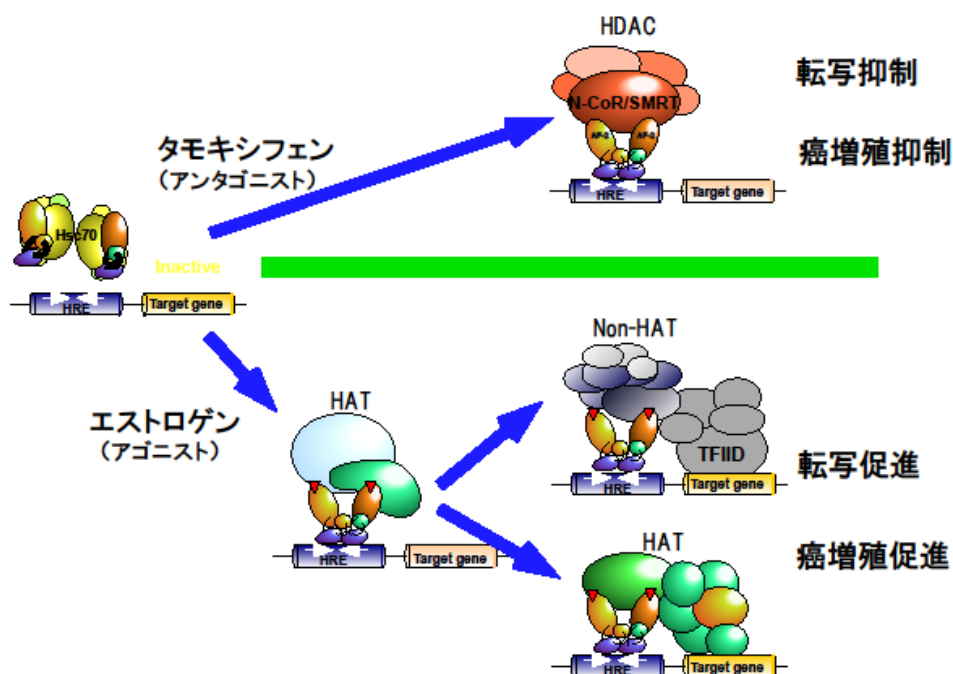


図 8 核内レセプターの機能を決定するタンパク質複合体たち

リガンド結合によって変化した核内レセプターの構造を認識してさまざまなタンパク質が結合してくる。図ではエストロゲンレセプターを例にとり示した。エストロゲンレセプターにエストロゲンが結合すると、3種類のタンパク質複合体が結合して下流の遺伝子の転写を活性化する。3種類のタンパク質複合体のうち、2種類は HAT 活性を持ち、ヒストンをアセチル化することによってクロマチン構造をゆるめ、基本転写因子複合体の DNA へのリクルートを容易にしているものと考えられる。もう1つはメディエーター複合体といい、核内レセプターと基本転写因子の橋渡しをしている。一方、アンタゴニストであるタモキシフェンが結合すると、HDAC 活性を持つタンパク質複合体が結合してヒストンを脱アセチル化し、転写を抑制する。

私たちは、ERの転写活性制御機構ではなく、ER自体の制御機構に着目した。ERに結合するタンパク質を詳細に調べると、転写やスプライシングに関与する因子以外にタンパク質分解に関係すると考えられる「ユビキチン連結酵素(UBL)」が混ざっていることがわかってきた。ユビキチンとは小さなタンパク質で、ユビキチン連結酵素によってさまざまなタンパク質に結合する。ユビキチンが4つ以上タンパク質に結合すると、そのタンパク質はいらないものとみなされ、プロテアソームという巨大なタンパク質複合体によってアミノ酸レベルにまで分解されてしまう。つまり、ユビキチンはいらないタンパク質のマークとして働いているのである。ERにユビキチン連結酵素(UBL)が結合することから、UBLがERのユビキチン化を促進し、そのタンパク質量を調節していることが予想できる。もし、UBLがERの量を調節するのなら、UBLを調節することによってERの量を少なくすること(つまり、UBLによるユビキチン化とそれに引き続く分解を促進すること)が可能かもしれない。ERの量がすごく少なくなれば、エストロゲンがあっても乳癌が増殖しないだろう。

そこで、UBLがERをユビキチン化するかどうか実験してみた。UBLをERと混ぜて37度で温めるとERにユビキチンが結合した。このことはUBLがERにユビキチンを付加する活性を持っていることを示している。そこで、次にUBLによってユビキチン化されたERが分解されるかどうかを実験してみた。細胞にUBLの遺伝子を入れてUBLを無理やり発現させるとERのタンパク質量がUBLの発現量依存的に低下した。これらの実験結果から、UBLはERに結合しユビキチン化することでERタンパク質を分解へと導くものと考えられた。このようにUBLがERと関係することが明らかになったので、次に、UBLと癌との関係を明らかにするため、埼玉県立がんセンターの林慎一先生(現東北大学)、山口ゆり先生と黒住昌史先生にお願いして、乳癌にかかった人の癌部分と正常部分でのUBLの発現量

を比較した。その結果 UBL の発現は、mRNA レベルでもタンパク質レベルでも癌部位で有意に低いことが明らかになった。この結果は、UBL が癌の進展を抑制している可能性を示唆している。正常組織では UBL の発現が高く、ER が分解されるが、UBL の発現が低くなると ER が分解されず、同じエストロゲン濃度でも ER 依存的な転写が強くなり、増殖に関わる遺伝子の転写が促進するのかもしれないと考えた。もちろん、UBL の発現量が癌部位で低下しているのは、UBL の発現低下が癌の悪性を引き起こしているのではなく、癌になった結果 UBL が低下しているだけかもしれない。

そこで、これらのことを確かめるため、乳癌細胞を使って実験をしてみた。すると、それほど悪性度が低い乳癌細胞では確かに UBL の発現が高く、悪性度の高い乳癌細胞では UBL の発現の低下がみられた。だが、これだけではやはり UBL の発現が低下した結果乳癌が悪くなったのか、それとも乳癌が悪くなった結果 UBL が低下するのかわからない。そこで、UBL の発現が低下している悪性の乳癌細胞に UBL の遺伝子を導入し、無理やりたくさん UBL を発現させてみた。実験に使用している乳癌細胞は人の患者さんから取ってきたものだが、マウスに移植するとマウスの中でも増殖して乳癌の塊をつくることできる。UBL を無理やり高発現させた悪性乳癌細胞をマウスに移植したところ、驚くことに UBL を発現していない悪性乳癌細胞は増殖して大きな塊を作るのにもかかわらず、UBL を発現した細胞はまったく成長しなかった。この結果は、癌が進行した結果 UBL の発現が低下したのではなく、UBL の低下が乳癌の悪性を招くことを示している。ということは、UBL は普段、乳癌の進行を食い止める正義の味方として働いているはずだ。そこで、今度は悪性度が低く、UBL を多く発現している乳癌細胞の UBL の発現を RNA 干渉という方法で低下させてみた。先ほどと同じようにこの細胞をマウスに移植して癌の増殖度をみると、悪性度が低く小さな癌の塊しかつ

くらないはずの細胞が、非常に大きな癌の塊をつくってしまった【図 9】。これらの結果から、乳癌悪性化の鍵を UBL が握っていることが明らかになった。



図 9 UBL は癌の増殖を抑制する

UBL を悪性度の高い乳癌細胞にたくさん発現させ、マウスに移植すると癌は大きくなる。逆に、悪性度の低い乳癌細胞の UBL の発現量を抑えると、癌のサイズがすごく大きくなってしまふ。このことから、UBL は乳癌の増殖を抑制する作用を持つことがわかる。

3.12 癌転移を抑えてみせよう

癌はある臓器で発生して成長し、リンパ管や血管に侵入して血流などに乗り他の臓器に到達する。到達した癌細胞の一部はそこで増殖して癌の塊を形成する。このようにして癌が身体中に広がることを「転移」と言い、最初に発生した癌を「原発巣」、転移先で成長したものを「転移巣」とよぶ。癌にかかったほとんどの患者さんは、転移によって亡くなっている。もし、転移を抑えることができれば

ば、原発巣を外科的に取り除けばいい（大きすぎたり、取り除けない位置だったら困るが）。一方、身体中に転移してしまえば外科的切除は不可能になる。さらに、有効な医薬品も存在しない。癌の死亡者を減らすためには転移を抑制することが極めて重要なのだ。しかしながら、癌の転移のメカニズムはまだ明らかになっておらず、それを食い止める薬の開発のめどもたっていない。私たちは、UBLが癌の大きさだけでなく、転移にも関係しているのではないかと考え、実験を試みた。

まず、乳癌細胞に「グリーンフルオレッセンスプロテイン (GFP)」という遺伝子を導入して光るようにする（すごいでしょ？こんなこともできるんです。ちなみに、GFP の発見で下村脩博士がノーベル賞を受賞されました）。これは、転移した癌細胞を見やすくするためである。この細胞をマウスの尻尾から注射すると、肺に到達して転移巣を形成する。悪性度の低い乳癌細胞はこの方法では肺に転移しないが、悪性度の高い乳癌細胞は肺に転移して多くの転移巣をつくる。この方法をつかって今度は UBL の発現を抑えた悪性度の低い乳癌の肺への転移を検討した。するとびっくりしたことに、転移能力のない悪性度の低い乳癌細胞が肺に転移するようになってしまったのである！逆に、悪性度の高い乳癌細胞に UBL を高発現させると肺への転移が強く抑制された【図 10】。この結果は、UBL が癌の増殖だけでなく、転移も抑制していることを示している。ということは、このタンパク質の量を制御することができれば癌の治療につながるということである。転移抑制剤への道も開けるかもしれない。

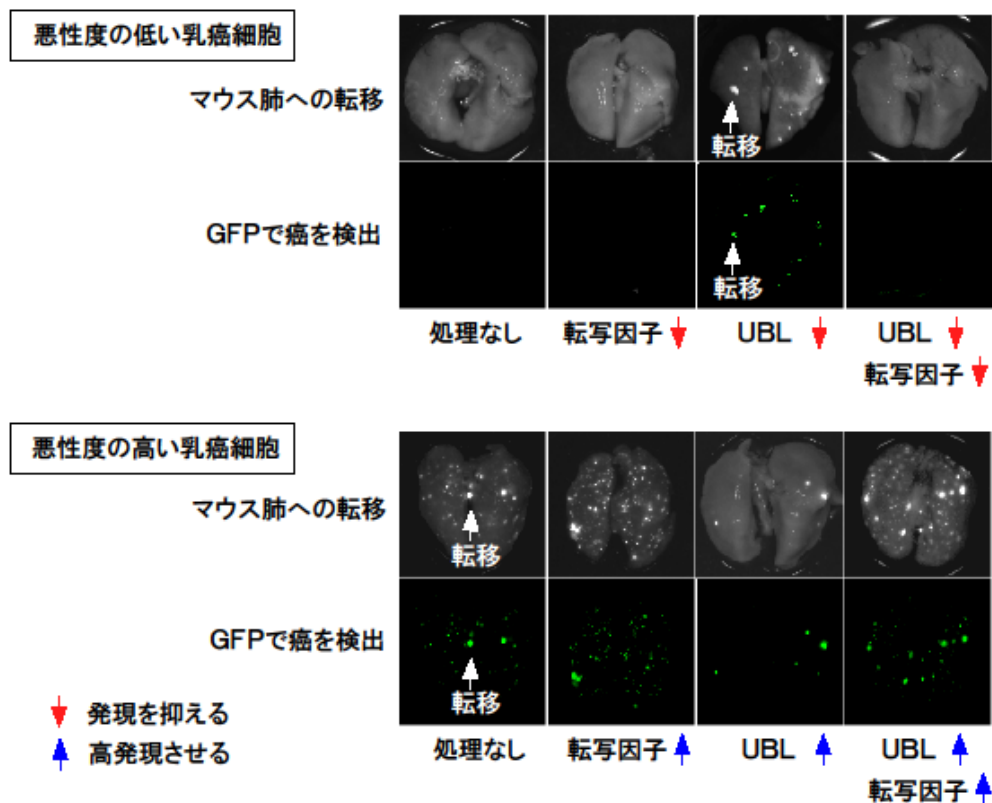


図 10 UBL は癌の転移を抑制する

悪性度の低い乳癌細胞の UBL の発現量を抑えると、乳癌が肺に転移するようになる。逆に悪性度の高い乳癌細胞に UBL をたくさん発現させると肺への転移が著しく抑えられる。われわれの見出した UBL の標的となる転写因子の量を UBL と同時に変化させると、UBL の発現量に依存した転移活性の変化が相殺される。

この実験を始めたきっかけは、UBL が乳癌の増殖に働く ER を分解するからであった。この ER を分解できる UBL は乳癌を抑制するだろうという予想のもと実験したら、確かに乳癌の増殖を強く抑えることが明らかになった。さらに、UBL は乳癌の転移までも強く抑えることができた。ここまでは予想通りというか予想以上である。ところが、ここで大きな疑問にぶつかった。実験で使用していた悪性度の高い乳癌には ER が発現していなかったのである。ER が発現していないのにどうして UBL は乳癌の増殖や転移を抑えることができるのだろうか？ UBL が分解しているのは ER だけじゃないんじゃないか？ そう考えないと、ER のない乳癌の

悪性を UBL が抑えられる理由が説明できない。そこで、私たちは ER の他に UBL の標的となるタンパク質を探した。その結果、転写を制御するタンパク質の 1 つが UBL の標的であることを突き止めた。UBL はこのタンパク質をユビキチン化し、分解へと導いていたのである。

この転写因子が乳癌の悪性化に関与することを確かめるため、UBL を高発現させ悪性を低くした乳癌細胞にこの転写因子を高発現させた。その結果、この癌は UBL で抑えられていた肺への転移が復活したのである。逆に、UBL を低下させて悪性化した乳癌においてこの転写因子の発現を抑制すると、肺への転移がほとんど認められなくなった。この結果は、以下のように説明できる。乳癌の初期では UBL が高発現しており、転写因子の分解が行われているために転写因子の標的である転移に関係する遺伝子の転写量が低い。よって乳癌の転移が抑えられている。UBL の転写量が何らかの理由で低下すると、転写因子が分解されずに蓄積をはじめ。その結果、転移を促進する遺伝子の転写量が上昇し、乳癌が転移しはじめるのである。

次に、この転写因子の乳癌増殖に対する影響を見た。先に述べたように、乳癌に UBL を高発現させると増殖は強く抑制される。この乳癌細胞にこの転写因子を発現させても増殖は変化しなかった。さらに、UBL の発現を抑えた結果、非常に増殖するようになった乳癌でこの転写因子の発現を抑制してみたが、やはり乳癌の増殖は変化しなかった。これらの結果を総合すると、この転写因子は乳癌の転移には促進的（転移をさせる方向）に働いているが、増殖には関係していないことがわかる。UBL は転移も増殖も抑えることができる。ということは乳癌の増殖を制御している UBL の標的タンパク質がさらに他にもあることを意味している。UBL は乳癌初期ではこのタンパク質を分解して増殖を抑えているが、UBL の量が減ってくるとそのタンパク質が蓄積し、癌の増殖が加速するものと考えられる。

現在、私たちの研究室ではこの増殖に関係するタンパク質を明らかにしようと研究を進めている。

さて、このように UBL は乳癌の転移経路と増殖経路両方の上流に位置し、両経路を促進するタンパク質を分解することによって乳癌の増殖と転移を抑えていることが明らかになった。したがって、癌細胞で UBL を多く発現させれば癌の増殖と転移を抑えることができ、治療につながるものと考えられる。そこで私たちは、なぜ UBL が悪性度の高い乳癌で低下しているのかを調べることにした。ここから先の話を理解してもらうために、転写制御のもうひとつのメカニズムについて説明しておこう。

3.13 DNA メチル化と転写制御

前半では、ヒストンの化学修飾について説明した。ヒストンにアセチル基やメチル基が入ると、ヒストンと DNA との結合力が変化すると同時に、修飾依存的に結合するタンパク質群によってクロマチン状態が変化する。このような化学修飾は DNA にも起こることが知られている。DNA は C (シトシン) と G (グアニン) が並んで存在するとき C にメチル基が入る。これを「CpG のメチル化」という。CpG のメチル化は、個体発生におけるゲノムインプリンティング (注 1) や X 染色体の不活性化 (注 2)、発癌などさまざまな生命現象において重要な役割を担っていることが明らかになっている。DNA のメチル化は、DNA メチル基転移酵素 Dnmt によって行われる。哺乳類で明らかになっているのは、Dnmt1, 3a, 3b の 3 つである。このうち、Dnmt1 は細胞分裂とともにメチル化修飾を娘細胞に継承させる維持 Dnmt であり、二本鎖 DNA の片側にメチル化 CpG が存在するとき相補鎖にメチル基を導入する。それに対し、Dnmt3a および 3b は新規に DNA にメチル基を導入する de novo Dnmt である (de novo : 新しい)。3a と 3b はメチル基

を DNA に新たに導入することから、Dnmt の配列特異的なリクルートが必要となる。転写制御因子やクロマチン構造変換因子群のいくつかは Dnmt と結合し、メチル化状態に影響を与えることが示されているが、その全貌はいまだ明らかにはなっていない。一方、受精の過程では、メチル化されている精子由来のゲノムが短時間のうちに脱メチル化されることが知られているが、これについてもメカニズムについては不明である。DNA とメチル基との結合は非常に安定であることから、DNA 除去修復が関与するものと一般には考えられているが、精子由来のゲノム全体が短時間のうちに修復されるのかなど疑問が残る。受精卵の脱メチル化機構と体細胞の脱メチル化機構は異なるメカニズムで進むのかもしれない。

CpG のメチル化が DNA の転写制御領域に起きると、主に 2 つの過程によって転写が抑制される。1 つはメチル化による配列特異的転写制御因子の結合阻害である。認識配列に CpG を含む転写制御因子のうち、多くのものは C (シトシン) がメチル化されると結合できなくなる。2 つめの抑制メカニズムは、メチル化シトシン結合タンパク質が関与する場合である。MBD (メチル化 DNA 結合ドメイン) ファミリータンパク質は、メチル化された C (シトシン) を認識・結合し、HDAC など転写を抑制するタンパク質群をリクルートし、ヒストン修飾を介して転写を抑制する。MBD ファミリーには現在までに MeCP2、MBD1、MBD2、MBD3、MBD4 が同定されている。これらのうち、転写抑制に関与するのは MeCP2、MBD1、MBD2 の 3 種類である。MeCP2 は SWI/SNF、HDAC、Sin3A などと協調して、MBD1 は Suv39 と結合して、MBD2 は NURD や Sin3A と複合体を形成して転写を抑制することが報告されている。このような DNA 修飾は、ヒストン修飾と連動してクロマチン状態と転写を制御し、細胞の運命を規定している。

注 1 : ゲノムインプリンティング

哺乳類は父親と母親から同じ遺伝子を二つ受け継ぐが、いくつかの遺伝子については片方の親から受け継いだ遺伝子のみが発現する。このように遺伝子が両親の

どちら由来か覚えていることをゲノムインプリンティングという。

注2：X染色体不活性化

哺乳類のメスは、2本のX染色体のうち片方を不活性化させることによって、X染色体を1本しか持たないオスとバランスをとっている。

3.14 乳癌と CpG メチル化

このように転写調節領域の CpG のメチル化は転写を抑制する。一方、私たちの実験結果から、UBL の発現は悪性度の低い癌で高く、悪性度の高い癌ほど低い。UBL の発現が低下するのは、もととなる DNA の転写調節領域の CpG にメチル化が起こるせいではないだろうか？そこで、私たちは、悪性度が低く UBL を高発現している乳癌と、悪性度が高く UBL の発現量が低い乳癌で、UBL の転写調節領域のメチル化を比較してみた。その結果、悪性度の低い乳癌では UBL の転写調節領域の CpG はまったくメチル化されていなかったが、悪性度の高い乳癌では UBL の転写調節領域が高度にメチル化されていることが明らかになった。

これらの結果から次のように考えられる。初期の乳癌が増殖し始めると UBL の転写調節領域がメチル化されたものが出てくる。このようなものは他の細胞よりも増殖が早い。なぜなら、メチル化の度合いに従って UBL の発現が低下して増殖が促進するからである。乳癌細胞は UBL の転写調節領域のメチル化度が高ければ高いほど早く増殖するため、メチル基の入った細胞の割合がどんどん増えることになる。ちょうど生物の進化と同じである。進化は突然変異と自然淘汰によって進行すると考えられている。環境に適応し子孫を残せるものが生き残るのだ。そういう意味では癌は勝利者なのである。だが、宿主を殺してしまうので結局だめなやつなのだが。

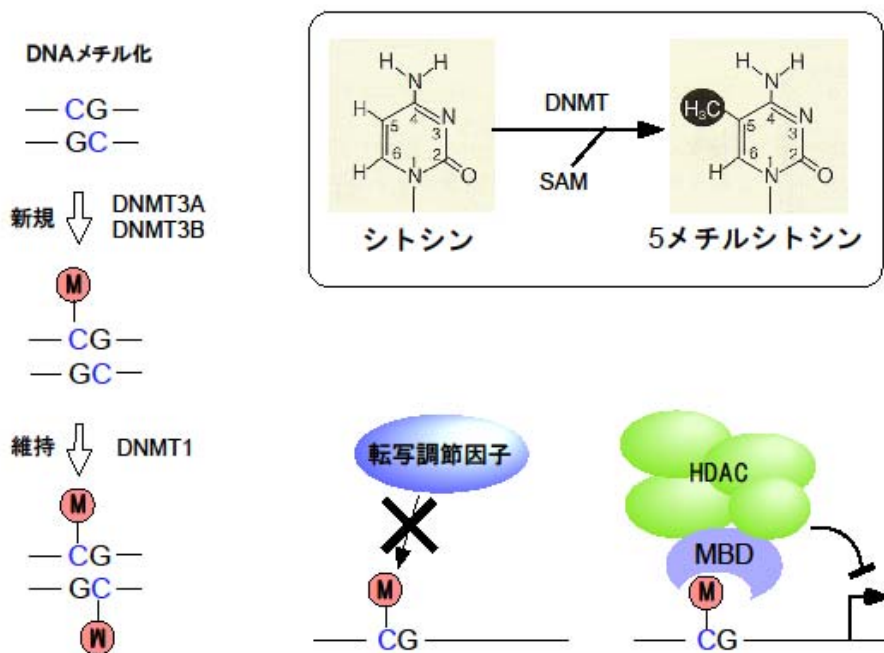


図 11 UBL プロモーターのメチル化と乳癌の悪性化

Mはメチル基。

さて、初期乳癌では UBL のプロモーター（転写制御領域）はメチル化されていないため、活発に転写された UBL が癌を悪性化するタンパク質を分解しているが、UBL のプロモーターがメチル化されると UBL の転写量が低下し、癌悪性化タンパクが蓄積し癌が進行してしまうことが明らかになった【図 11】。次の問題点はどのようにして UBL のプロモーターがメチル化されるのか？である。実は癌の進行にともなって UBL 以外にも多くの癌抑制遺伝子のプロモーター領域がメチル化されることが知られている。しかしながら、そのメカニズムは今のところまったく明らかになっていない。このメカニズムが明らかになれば、さらに癌の悪性化を食い止める道が見つかるかもしれない。

3.15 研究人生もわるくない

ここまで、転写の基本と私たちの研究成果のほんの一部を紹介してきた。とくに目標もなく流されてきた飽きっぽい私だが、研究は結構面白いと思いついている。私たちの研究室は、この他にも転写制御を中心にエネルギー恒常性制御などさまざまな研究を進めている。興味のある方は是非ホームページ (<http://yanagisawalab.org/>) をご覧いただきたい。最新の情報を知ることができる。

私たちは、細胞やマウスを使って身体の中の仕組みを分子レベルで解明し、その分子を人為的に制御する技術を開発することによって疾患の治療に結びつけることを目標に研究に取り組んでいる。研究室は学部、修士、博士課程の学生と博士研究員、助教、講師、准教授と教授の私で構成されており、学部学生は国内の学会で発表することを目標に、また、修士の学生は国際学会での発表を目標にしている。2006年と2008年にはニューヨーク州のコールドスプリングハーバーで開催される学会に参加した。シンポジウムはコールドスプリングハーバー研究所で開催され、ハードではあるが面白い1週間を過ごすことができる。最終日はバンケットがあり、DNAの構造を決定したワトソン博士を見ることもできる。帰国の前日はマンハッタンに宿泊し、反省会と打ち上げをすることにしている。2007年にはイギリスのセントアンドリュースで開かれたミーティングに参加した。ロシアを含め、ヨーロッパ各国から研究者が集まっており、大変アットホームで良い学会であった。セントアンドリュースはゴルフで有名であるが、日本からは大変行きにくく、ロンドンのヒースロー空港で飛行機を乗り換え、エジンバラまで行き、そこからバスで数時間かかる。途中はすごい悪路なので必ず酔うが、セントアンドリュース自体は風光明媚で良いところである。ミーティングはセントアンドリュース大学で行われ、寄宿舎にずっと缶詰であった。帰りがけにエジ

ンバラでエジンバラ城を見学した。最新の研究成果を分かち合うと同時に、諸外国の文化や歴史にも触れることができるのが国際学会のすばらしいところである。これらの学会に加えてアメリカのキーストンシンポジウムにも参加している。キーストンシンポジウムは参加研究者のレベルが高く、情報を入手するには大変よいのだが、スキーリゾートで開催されることが多く、行きつくのが大変である。飛行機を乗り継ぎ、さらに雪の中を車で移動しなくてはならない。しかも寒いし吹雪けば帰れない。標高が高いため高山病になって頭痛に悩まされる。今年参加したときには頭痛に悩まされ酸素ボンベを買ってしまった。もうキーストンには行きたくない。ハワイでやってほしいものである。

大学の研究室に配属になると研究と学会で月日が過ぎていく。研究を進めるには研究室での実験だけでなく、さまざまな研究者とコミュニケーションをとり、情報交換や共同研究を行うことが極めて重要である。もし、このような世界に興味があれば、是非研究室の見学に来ていただきたい（その際にはまずメールで連絡を！）。

著者紹介

氏名：柳澤 純（やなぎさわ じゅん）

1963年生まれ



著者近影

学歴及び職歴：

1987年	東京大学薬学部薬学科卒業
1989年	東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了
1992年	東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了
1992年～1993年	三菱化成総合研究所研究員
1993年～1995年	La Jolla Cancer Research Foundation Postdoctoral Research Associate
1995年～1996年	Department of Otolaryngology, Columbia University, Postdoctoral Research Scientist
1996年～2002年	東京大学分子細胞生物学研究所助手
2002年～2002年	東京大学分子細胞生物学研究所助教授
2002年～2008年	筑波大学大学院 生命環境科学研究科教授
2008年～現在	筑波大学 先端学際領域研究センター (現 生命領域学際研究センター)教授

受賞歴：

2009年 第5回 日本学術振興会賞