

# クロマチン上での基本転写因子、転写制御因子、ヒストン修飾因子の構造生物学

代表機関：横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科  
代表研究者：西村善文

## 背景

- DNA の読み取り（転写）には、多くのタンパク質がかかわっている
- これらのタンパク質は複雑なネットワークを形成している
- このネットワークを構造面から解明し、転写のしくみを探る

## 成果

- 転写にかかわる TFIIE と TFIIH の複合体構造について世界で初めて報告した
- その他の転写因子の複合体や作用部分の構造も次々と明らかにしている

ヒトの細胞では、全長約2mのDNAが折りたたまれて、直径わずか数 $\mu$ mの核に収納されています。DNAはヒストンというタンパク質にしっかり巻きついた数珠状の構造を取っており、これをクロマチンといいます。遺伝子の転写（DNAの読み取り）が起きるときには、ヒストンの一部のアミノ酸が変化し、DNAの鎖がヒストンから離れて、そこにさまざまなタンパク質が作用します。

転写にかかわるタンパク質はたくさんあり、複雑なネットワークを形成しています。私たちは、ネットワークの各接点におけるタンパク質複合体の構造を解析し、転写が起こるしくみを探ってきました。

本プログラム以前に、転写の開始にかかわるTFIIEというタンパク質の核となる部分

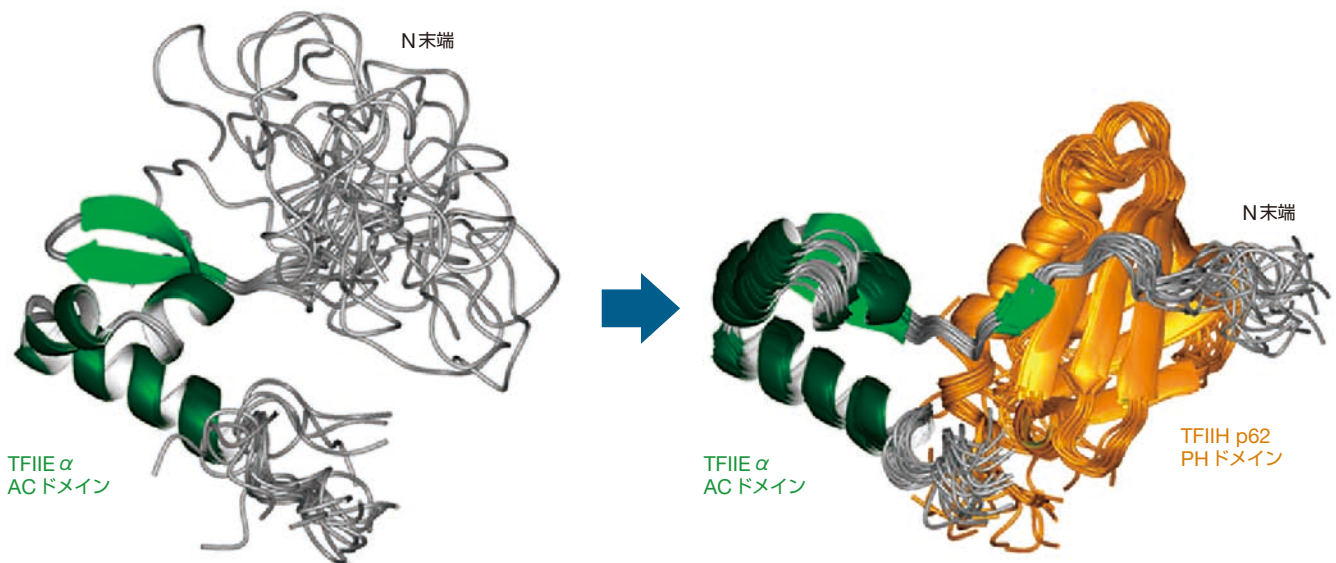
（Zn結合ドメイン）の構造を決定しましたが、今回はさらにTFIIEの別の部分（C末端ドメイン）とTFIIHの一部の複合体の構造を決定しました。TFIIEとTFIIHとの複合体の構造の報告は、世界で初めてです。この2つは多くのタンパク質からなる「転写開始複合体」のメンバーであり、両者の相互作用のようすが明らかになったことは、転写開始複合体の形成のしくみの解明につながります。

転写を活性化するATF-2というタンパク質については、すでに活性化部分の構造を明らかにしており、今回はこの部分と、DNAに結合する部分とが相互作用する機構をNMRで解析しました。また、神経細胞で転写を抑制するRESTというタンパク質が、これと協調してはたらくタンパク質

と結合するのを阻害する化合物のスクリーニングを行い、小児の重篤な神経がんである髄芽腫の増殖を阻害する化合物を見いだしました。

一方、クロマチン構造の変化にかかわる（ヒストンのアミノ酸を変化させる）PAD4というタンパク質とヒストンの一部の複合体構造を解析し、これをもとにアミノ酸変化の詳しいメカニズムを調べました。また、クロマチンの構造を強固にして転写を抑えるNMLというタンパク質の一部の構造を明らかにし、このタンパク質の機能を担う部分を特定しました。

これらのタンパク質は、構造の一部が不安定でかたちが定まっておらず（天然変性タンパク質）、ほかのタンパク質と結合することで決まったかたちを取ようになります。各タンパク質においてこうした構造の変化がいつどこで起こるかについても、本課題の研究で徐々にわかってきています。今後も立体構造のデータを蓄積するとともに、転写制御機構の解明に取り組んでいきます。



左は、TFIIEの一部（TFIIE  $\alpha$  ACドメイン：酸性ドメイン）の単独のときの構造。右は、TFIIHの一部（p62サブユニットのPHドメイン）と複合体を形成したときの構造。  
図版提供：西村善文