

転写調節今昔物語

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9194

転写調節今昔物語

Old-and Modern-Fashioned Comprehension of Transcription

金沢大学名誉教授

亀 山 忠 典

私の核酸研究をふりかえると、DNA と RNA それぞれへの理解が大きく変化し、それらの内包する意味も広く深くなったことを痛感している。この一文の依頼を受け、核酸の意味する内容の今昔を、転写調節にスポットを当てて思いつくまま述べてみたい。

1962年に金沢大学癌研究施設に赴任し、研究を開始した当時、研究テーマを“遺伝情報転写の分子機構”とした。遺伝子の発現調節はオペロンを単位として転写抑制因子の活性に依存しているとするオペロン説のコンセプトが、当時支配的であり、転写研究を主導していた。したがって、私たちの研究も転写の主役 RNA ポリメラーゼの機能、転写抑制因子の単離・同定等に焦点を当てており、とりわけ DNA のオペレーター、プロモーター構造と機能の解明を意図していた。

一方、‘遺伝子発現の調節はすべて抑制的である’とする命題に疑問をもち、私たちは次のような仮説を提起した。1) 促進因子によるポジティブな調節が存在する。2) RNA ポリメラーゼは遺伝子（あるいはオペロン）の認識・結合に関して多種類存在する。このようなコンセプトは当時（1960年代初期）承認されなかったが、E. coli phage λ のQ遺伝子の作用は転写のポジティブな制御を示唆するものであり、また、E. coli phage T7 の特異的転写因子（T7 RNA ポリメラーゼ）の存在はポリメラーゼの遺伝子の選択認識能を示すものと考えれば、筆者らの仮説は十分成立するのである。当時、力量不足で説得力のある立証ができなかった。

しかし、1970年代になると、大腸菌遺伝子総数（4000）に対して、ポリメラーゼ分子の総数（約2000）が予想に反して少ないことが明らかとなり、また遺伝子当たりの転写コピー数では、遺伝子によって10～10000分子のひらきがあることも判明した。このようなオーバーオール的事实は、先の仮説2)の承認を迫るものとなった。すなわち、RNA ポリメラーゼ分子は転写する遺伝子（あるいは遺伝子群）をその特異性によって選択する可能性が

でてきたのである。このような背景のなかでポジティブな転写促進因子の存在も同時に注目されるようになった。また、これらは仮説1)が前提となって仮説2)が成立しうることが予想されるようになった。転写促進因子はポリメラーゼの転写対象遺伝子の選択に関与する可能性が期待されるからである。

このようなコンセプトの転換が1980年代から次第に進展し、遺伝子操作技法の発展普及によって転写制御のより多様な分子機構が解明されようとしている。現段階で要約される転写制御の全体像を描出すると次のようになる。

大腸菌では、約4000の遺伝子が存在し、DNA の配列を読み取って RNA に転写するポリメラーゼコア酵素の分子総数は、細胞当たり2000個である。これらコア酵素はプロモーター認識能をもつ6種類の σ サブユニット1個とそれぞれ結合し、6種類のホロ酵素分子が形成される。これらのホロ酵素はその σ の認識特異性によって、特異的プロモーター群を選択する。この選択特性はさらに約100種の転写調節因子によって多形変換する。こうして大腸菌はその生育条件の変化に対応し、2段階のポリメラーゼ多形変換機構によって選択遺伝子群を時々刻々決定している。

こうした研究の発展経過を回顧してみると、転写調節の理解には今昔の感がある。分子生物学の黎明期に未熟ながら抱いたオペロン説と対立するコンセプトが、今ようやく日の目を見ようとしている。ここで確立されるポリメラーゼの多形変換による総括的制御様式は、真核生物の転写装置のより多様な展開の分子的基礎となっていると考えている。

ここで述べた内容は、かつて仮説提出のときから貢献してきた共同研究者石浜 明教授（国立遺伝学研究所）の研究成果に負うところが大きい。詳しくは石浜の総説（生化学67巻2号123-130 1995）の一読を勧めたい。