

## DNA に結合しない転写因子たち

東京農業大学農学部農芸化学科 山内 淳

高等真核生物の遺伝子発現における転写はさまざまな生物学的現象、たとえば癌化、発生分化、細胞周期、細胞増殖、外界からのシグナルに対する細胞応答などと深く関わっている。転写は、標的(制御)配列と、転写(制御)因子の二者間の相互作用によって制御されていることが知られている。すなわち DNA 結合能を持った転写因子がおのおのの標的配列に結合することによって遺伝子発現を転写レベルで制御している。この概念に基づいて多くの遺伝子の標的配列および転写因子が同定された。転写因子の標的配列は転写開始点からの距離および配列の方向に無関係に機能することや、ほとんどの場合一つの遺伝子発現には複数の転写因子が関与しており、これら因子間のバランス(たとえば標的配列に対する結合親和性の違いや因子自身の存在量比など)によって転写が制御されていることなどが明らかになってきた。しかしながら、既知の転写因子の組み合わせだけでは複雑な転写制御機構のすべてを説明することは困難である。

近年、(1)それ自身 DNA 結合能をもたない、(2)転写因子と複合体を形成することで転写因子の DNA 結合性を高める、(3)転写因子と基本転写因子群および RNA ポリメラーゼ II によって構成される転写開始複合体との間を、タンパク間相互作用によって連結させ転写活性を調節する、など、これまでにない機能を有する転写因子(コアクチベーターあるいはメディエーターと呼ばれる)が同定されつつある。

ソマトスタチン、c-Fos などの遺伝子プロモーター上に存在する cAMP 応答配列(CRE)に結合する転写因子として、CREB(CRE-binding protein)が知られている。cAMP を添加するとプロテインキナーゼ A (PKA) が活性化され、CREB のリン酸化が起こる。CREB は、リン酸化されると CRE への結合能が増し、結果的に転写が促進される。Chrivia<sup>1)</sup>らは、PKA で <sup>32</sup>P ラベルした CREB をプローブとして、ファウエスタン法により CREB に結合する因子 CBP (CREB-binding protein) をクローニングした。CBP は PKA でリン酸化された CREB にのみ結合する性質を持っていた。さらに CBP は酵母のコアクチベーターである ADA-2<sup>2)</sup>と一部相同的なアミノ酸配列をもつことから、CREB とタンパク-タンパク相互作用によって CREB の持つ転写活性化のシグナルを転写開始複合体に伝達する因子ではないかと考えられている。

Strubin<sup>3)</sup>と Gstaiger<sup>4)</sup>らはほぼ同時期に、酵母の細胞の中でタンパク-タンパク相互作用によって cDNA を直接クローニングする方法を用いて、免疫グロブリン遺伝子プロモーター上のオクタマー配列に結合する転写因子 Oct-1,-2 に結合するタンパク質 OBF-1/Bob1 (Oct-binding factor 1/B-cell Oct-binding protein-1) のクローニングに成功した。OBF-1/Bob1 はその分子内に多くのプロリンを有する因子であり、それ自身 DNA 結合能を持たない。しかしながら、Oct-1,-2 存在下で、免疫グロブリン遺伝子の転写をさらに上昇させた。DNA 結合解離実験により、OBF-1 は Oct-1,-2 とタンパク間相互作用はするが、Oct-1,-2 の DNA 結合性を高める働きはない。よって Oct-1,-2 と基本転写因子とをつないで転写活性化シグナルを伝達する働きを持つことが示唆される。また、OBF-1/Bob1 は B cell にのみ発現していることから、免疫グロブリン遺伝子の B cell 特異的発現を制御する因子であると考えられる。

一方、基本転写因子の一つである TBP (TATA-binding protein) に結合する TAFs (TBP-associated factors) は、さまざまな転写因子と相互作用しうることが明らかになっており、(たとえば TAF<sub>II</sub>110 と SP1,<sup>5)</sup> TAF<sub>II</sub>55 と SP1,<sup>6)</sup> TAF<sub>II</sub>30 とエストロゲンレセプター<sup>7)</sup>など TAF に結合する因子はこのほかにも多数知られている) 転写因子と基本転写因子間をむすぶ機構が明らかになりつつある。

これらのほかにもその機能は明らかにされていないが、DNA 結合性の転写因子にタンパク間相互作用している因子が多数見つかった。今後、さまざまな転写因子に対するコアクチベーター/メディエーターが同定されることは確実であり、転写制御機構の理解が深まることは間違いない。

- 1) Chrivia, J. C. *et al.*: *Nature*, **365**, 855 (1993).
- 2) Berger, S. L. *et al.*: *Cell*, **70**, 251 (1992).
- 3) Strubin, M. *et al.*: *Cell*, **80**, 497 (1995).
- 4) Gstaiger, M. *et al.*: *Nature*, **373**, 360 (1995).
- 5) Hoey, T. *et al.*: *Cell*, **72**, 247 (1993).
- 6) Chiang, C.-M.: *Science*, **267**, 531 (1995).
- 7) Jacq, X. *et al.*: *Cell*, **79**, 107 (1994).