

## インスレーター (染色体の境界領域)

長屋 進 吾

遺伝子発現制御には、転写開始点から5'上流数 kb のプロモーター領域に存在するシスエレメントが重要な役割を担っている。これらのエレメントは数塩基からなり、遺伝子に対して一定の方向性および距離を有している。しかし高等真核生物では、エンハンサーやサイレンサーと呼ばれるエレメントが別に存在し、遺伝子発現制御に多様性を持たせている。これらは、プロモーター領域内のシスエレメントと異なり、遺伝子内のエキソン、イントロンや5'上流、3'下流に存在し、その長さも数 kb に達するなど多岐に渡っている。さらに、その方向性や距離に関係なく影響を与えることができる。ショウジョウバエを例にとると、25~50 kb 離れても機能することがある。真核生物の染色体は長大であり、遺伝子が存在しない DNA 領域が圧倒的な割合を占めることから、容易には隣接する遺伝子へ影響を与えることはないが、50 kb にも渡り影響を与える場合には無視できない問題となる。ところが実際の染色体上では、近接する遺伝子に対して選択的に影響を与えていることから、その影響力を限定する何らかの機構の存在が示唆されていた。

1990年代に入り、ショウジョウバエの熱ショック *hsp70* 遺伝子の研究によって大きな進展が見られた。この遺伝子は、specialized chromatin structure (scs および scs') と呼ばれるヌクレアーゼ高感受性領域によって挟まれた構造をとっている。scs-scs' を欠失させると、非熱ショック下においても *hsp70* 遺伝子が発現することから、これらの領域が周辺の影響から *hsp70* 遺伝子を保護している可能性が示唆された。scs-scs' がエンハンサー効果を遮断するか調べるため、エンハンサーとプロモーターの間に挿入したところ、プロモーターの転写活性に変化はなく、エンハンサー効果が遮断された。さらに遺伝子の両側に付加し、染色体上へ無作為に導入しても、位置効果 (ポジションエフェクト) を受けないことが示され、遺伝子を周辺の影響から保護できることが明らかとなった。このような活性を持つ DNA 断片は、絶縁体の意味からインスレーターと名付けられ、染色体の境界領域として機能すると考えられている。これまでにショウジョウバエをはじめ、ヒト、ニワトリから5種類ほど単離されている。<sup>1-3)</sup>

これまでインスレーターの機構解明を行うために、さまざまな研究が行われてきた。単離された配列間の比較では、ほとんど相同性はなく際立った特徴は浮かび上がっていない。また、インスレーターへ結合するタンパク

奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科植物代謝調節学講座 (学振特別研究員)

〒630-0101 奈良県生駒市高山町8916-5

Tel: 0743-72-5464 Fax: 0743-72-5469

E-mail: s-nagaya@bs.aist-nara.ac.jp

1996年 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科博士前期課程修了

現在の興味: クロマチン構造と転写

質も単離されているが、共通のタンパク質は見いだされていない。むしろ、あるインスレーターに重要な働きをすると考えられるタンパク質が、他のインスレーターには必要ないなど、共通の機構の存在を否定する知見が蓄積している。またエンハンサーやサイレンサーの影響力を限定し遺伝子を保護するためには、膨大な数のインスレーターが必要となるが、染色体に複数存在するとの報告もなく、単離数も少ないのが現状である。このような混沌とした状況のなかで、最近酵母において意外な報告がなされた。<sup>4,5)</sup> それらは転写開始点近傍の領域や構造遺伝子領域がインスレーター活性を示すというものであり、領域内に形成される DNA-タンパク質複合体が一種の染色体の境界領域として機能すると考えられている。この機構は、酵母のようにゲノムサイズが小さく、隙間なく遺伝子が並んでいる場合には、有効な戦略なのかもしれない。一方、より複雑な真核生物においても、この機構は用いられているのであろうか。これまでインスレーターは非常に特殊な染色体領域と考えられ、転写開始点近傍や構造遺伝子領域に存在するとは考えられていなかった。今後このような視点から研究が進展するに伴い、染色体の到る所が境界領域として見いだされ、概念が一変する可能性がある。

近年、遺伝子治療や品種改良を目的として、動・植物細胞への有用遺伝子導入が盛んに行われている。ところが、染色体へ無作為に遺伝子を導入すると、ポジションエフェクトを受けて正常に遺伝子発現が行われない。また、遺伝子発現が行われた場合でも、次第に発現が消失することが問題となっている。これらの問題を解決するために、インスレーターの利用が試みはじめられている。実際、インスレーターを遺伝子の両側に付加して染色体へ導入することにより、影響が回避または緩和されるという結果が得られている。<sup>3,6)</sup> 今後、インスレーターについては学術的な研究のみならず、応用面での貢献も期待される。

- 1) Kalos, M. *et al.*: *Mol. Cell. Biol.*, **15**, 198 (1995).
- 2) Hagstrom, K. *et al.*: *Gene & Dev.*, **10**, 3202 (1996).
- 3) Andor, U.: *EMBO J.*, **18**, 1 (1999).
- 4) David, D. *et al.*: *Gene & Dev.*, **13**, 698 (1999).
- 5) Xin, B. *et al.*: *Gene & Dev.*, **13**, 1089 (1999).
- 6) Michael, J. *et al.*: *Gene & Dev.*, **12**, 2852 (1998).