

HSFs (熱ショック転写因子群; heat shock transcription factors): HSFは熱ショック遺伝子群の上流に存在する熱ショック配列に結合する因子として同定され、1988年に酵母のHSF遺伝子が初めて分子クローニングされた。酵母では一つのHSF遺伝子にコードされているが、脊椎動物では四つの遺伝子ファミリーからなる。哺乳類細胞の熱ショック応答にはHSF1が必要で、あらかじめ細胞内に単量体で存在するHSF1が、温熱などのタンパク質毒性をひき起こすストレスによってDNA結合型である三量体に転換するのが特徴である。HSF1はそのターゲット遺伝子産物である熱ショックタンパク質によるフィードバック制御をうけており、その他にもリン酸化、SUMO化、そしてアセチル化の修飾により活性の制御をうける。熱ショック転写因子群は、様々な組織の形成や維持に重要であり、老化と関連した神経変性疾患やがんの発症と密接に関連がある。

(中井 彰 山口大院医)

Keap1/Nrf2 制御系 (Keap1/Nrf2 regulatory system): Nrf2 (NF-E2 related factor 2) は塩基性ロイシンジッパー (bZip) 構造を持った転写因子で、小Maf因子とヘテロ二量体を形成して抗酸化剤応答配列 (ARE) に結合し一群の解毒化酵素や抗酸化タンパク質の発現を統一的に誘導して化学物質による発がんを抑制する。Nrf2の発現は肺や小腸といった解毒化臓器において強いが、あらゆる臓器・細胞にユビキタスである。通常、細胞質因子Keap1に結合してその活性は抑制されているが、親電子性物質や活性酸素などの反応性低分子化合物はKeap1の反応性システインを酸化してKeap1による抑制を解除しNrf2を活性化する。Nrf2ノックアウトマウスは発がん、炎症、虚血再還流障害をはじめとする様々な疾患に対して感受性である。最近、がん患者にKeap1/Nrf2制御系を活性化するKeap1またはNrf2の体細胞変異が高率に存在することが報告された。

(伊東 健 弘前大院医)



CNC/小Maf二量体転写因子 (CNC/Small Maf dimeric transcription factor): CNC (Cap'n'colar) 群因子と小Maf群因子は、いずれも、塩基性領域-ロイシンジッパー構造 (bZip構造) を有するDNA結合蛋白質である。前者には、転写活性化領域を有するp45, Nrf1, Nrf2, Nrf3, 転写抑制領域を有するBach1, Bach2がある。これらは、単独でDNAに結合できず、小Maf群因子が必須のパートナー分子である。小Maf群因子のDNA認識配列は、CNC群因子を含む他のbZip型転写因子 (Jun, Fos, CREBなど) のそれと比べて例外的に長い。この特徴的なDNA認識様式が、CNC/小Maf二量体の特異な生体内機能の分子基盤である。遺伝子破壊マウスの解析より、CNC/小Maf二量体が細胞の最終分化と機能維持において重要な働きをしていることが明らかにされている。

(本橋ほづみ 東北大院医)

Nucleomethylin (ヌクレオメチリン): Nucleomethylinは、核小体に主に局在し、ジメチル化修飾したヒストンH3K9に結合する54kDaのたんぱく質である。C末端領域にメチル化酵素ドメインをもつが、メチル化標的因子は不明である。Nucleomethylinは、エネルギーセンサーとして知られているヒストンアセチル化酵素であるSIRT1と、ヒストンH3K9メチル化酵素であるSUV39H1と複合体を形成している。この複合体をeNoSC (energy-dependent nucleolar silencing complex) と呼ぶ。eNoSCは低グルコース環境で細胞内NAD/NADHが変化すると活性化し、リボソームRNA遺伝子領域のヒストンを脱アセチル化・メチル化し、ヘテロクロマチン化する。その結果、リボソームRNA転写が抑制され、細胞内のエネルギー消費に関わるリボソーム合成が抑制される。したがって、eNoSCは低栄養時に細胞内エネルギー量を感じし、エネルギー消費をエピジェネティックに制御するたんぱく質複合体である。

(村山明子 筑波大院生命環境)