

【領域番号】 3307

【領域略称名】 転写代謝システム

【領域代表者（所属）】 深水昭吉（筑波大学・生命環境系・教授）

【研究領域の目的】

転写環境の構築は、クロマチンや転写調節因子に対して修飾基を書き込む(=Writing) 修飾酵素、修飾基を認識し結合して読み取る(=Reading) アダプター分子、および、修飾基を取り去る(=Erasing) 脱修飾酵素に加えて、ヒストンの DNA からの一時的な解離等の混乱を書き換える(=Rewriting) 機能によって動的に制御される。この制御には、代謝中間体からの修飾基供与や、修飾反応を効率的に促進する生命素子が供給されることが必要不可欠な要素であり、細胞や生体内ではエネルギー代謝と密接にリンクしている。

そこで本領域では、

- 1) 転写環境の形成に直結する化学修飾がエネルギー代謝に働きかける作用
- 2) エネルギー代謝の変化が転写環境の形成に及ぼす作用

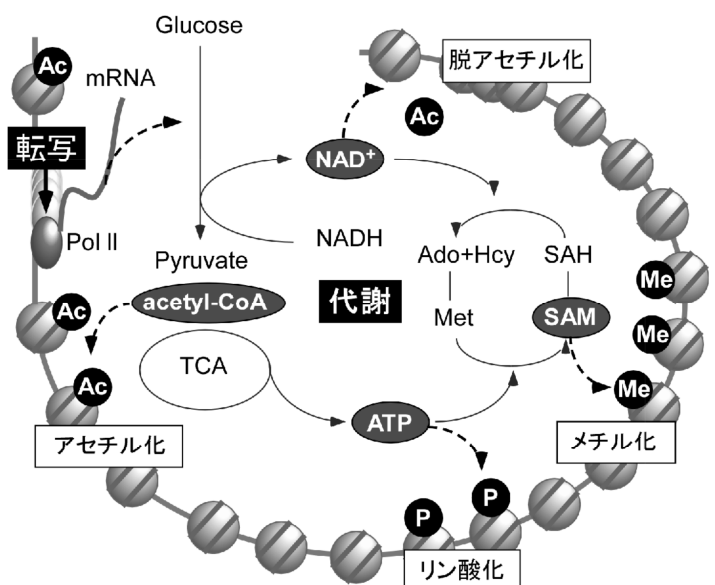
というクロストークを支える分子実体と、その制御メカニズムを解明することを研究の目的とした。個別研究では成し得ないブレースルーとなるような成果を挙げるため、領域内でアイデアや材料交換、および技術交流を行い、相互の研究成果をヒントとしていく横断的共同研究を推進する。

【研究領域の概要】

《転写環境とエネルギー代謝の新しい関係》

遺伝子発現は、DNA にコードされたゲノム情報、ヒストンや DNA のエピジェネティック修飾（リン酸化・アセチル化・メチル化等）などクロマチン機能に調節されたエピゲノム情報、そして転写因子作用のバリエーション等、これらが形成する**転写環境**によって制御される。このような転写環境は、細胞種特有のアイデンティティの確立や、核内複合体と連動して、増殖・分化などの多様な細胞機能に深く関係している。

一方、細胞の**エネルギー代謝**は、その増殖状態や分化段階によりダイナミックに制御され、恒常性維持や新しい定常状態への移行を実現している。その際、解糖系や TCA サイクルなどの代謝物（=生命素子; **hub metabolites**）の一部は、転写環境の形成にも利用されている。例えば、ATP はリン酸化反応のリン酸基の提供と共に、生体内のメチル化反応に必須なメチル基供与体 SAM (*S*-adenosyl-L-methionine) の合成にも直接関わっている。また、アセチル CoA はアセチル基転移反応の提供体として、NAD⁺は脱アセチル化や ADP リボシル化反応の補酵素として、そして FAD⁺は脱メチル化酵素の補酵素として作用する。以上のように、転写環境の構築とエネルギー代謝の**クロストーク**（右図）が直感的には予測されてきたが、その分子実体と制御機構については殆ど明らかになっていない。この理由として、反応の素過程に主眼を置いた“転写研究”と、従来の生化学・内分泌学的な“代謝研究”とが、異なる学問領域として別々に発展してきたことが挙げられる。



【研究領域の設定目的の達成度】

転写研究と代謝研究は、それぞれ別分野において大きく発展してきたが、両分野を俯瞰した概念を持ち、最も重要である生命機能とリンクした学問領域は未だ確立されていない。本領域では、「転写環境の形成とエネルギー代謝シグナル間の“クロストーク”を解明することが、生命機能を制御する新しい基本原理の理解へとつながるブレークスルーをもたらす」と考えている。これらの問題意識を共有・発展させ、『**転写代謝システム (Transcription-metabolism system)**』という新しい学問領域を創出することを目指すため、アイデアや材料交換、および技術交流を行い、相互の研究成果をヒントとして積極的に共同研究を展開することを主眼に置き、細かい研究項目は設定していない。平成 23 年度（8 月～）から開始した計画研究班では、2 つの目的について、以下の結果を得てきた。

- 1) 転写環境の形成に直結する化学修飾がエネルギー代謝に働きかける作用
- 2) エネルギー代謝の変化が転写環境の形成に及ぼす作用

深水グループ：線虫を用いて SAM 合成酵素の *in vivo* 機能を解明 (**J. Recept. Signal Transduct.** 2013)

高橋ら：分裂酵母を用いてヒストンアセチル化酵素である SAGA 複合体がロイシン等のアミノ酸の細胞外からの取込みを制御していることを発見 (**J. Biol. Chem.** 2012)

五十嵐グループ：SAM 合成酵素 MATII (methionine adenosyltransferase II) が転写因子 MafK-Bach1 二量体と間接的に結合すること、ヒストンメチル化酵素 SetDB1 との高次複合体を形成することを解明 (**J. Biol. Chem.** 2013)。

中尾グループ：マウスを用いて LSD1 がエネルギー代謝調節に重要な役割を果たすことを解明 (**Nature Commun.** 2012)

菅澤グループ：UV-DDB と結合した CUL4 リガーゼによるユビキチン化が、DDB2 の分解を介して細胞の DNA 損傷応答に影響を与えることを解明 (**Cell** 2011)

清水(敏)グループ：構造生物学的アプローチから PRMT 8 の構造科学的な研究を行い活性型となるらせん状構造の解明に成功 (第 12 回アジア結晶学会、アデレード、2012、投稿準備中 [深水らと共同研究])

柳澤グループ：核小体が細胞内のエネルギー状態と細胞周期の調節をつなげるセンサーとして働くことを証明 (**J. Biol. Chem.** 2011)

本橋グループ：酸化ストレス応答の鍵因子・Nrf2 が増殖シグナルにより機能を拡大し、がん細胞の代謝リプログラミングを促進することを解明 (**Cancer Cell** 2012)

矢作グループ：グリコーゲン不足を検出するグリコーゲンセンサーが肝臓内に存在し、そのスイッチングのトリガーとなることを解明 (第 35 回日本分子生物学会、福岡、2012、投稿中)

また、平成 24 年度から開始した公募研究班 (25 グループ、p. 5～p. 6) と共同研究が組めるよう、A) 情報交換・材料供与、B) 共同研究構想、C) 共著論文作成、D) 共著論文発表、という 4 つのステージを設定した。その結果、1 年程度で A) が 21 件、A) → B) へ進展したものが 17 件、B) → C) へ進展したものが 8 件となっており (p. 6～p. 7)、領域研究 (p. 15～p. 18) が着実に進展していると考えている。共同研究を推進し、それらによって成し得るブレークスルーについて、D) に結実できるよう、さらに努力していきたい。

【研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況】

領域発足時に開始した計画研究班間の共同研究 (清水-深水、清水-柳澤、菅澤-柳澤、五十嵐-深水、本橋-深水) の進展に時間を要したが、共著論文作成の時期に来ているものもあり、公募-計画や公募-公募間の共同研究にも加速効果が表れている。