

石井連携研究グループ (石井分子遺伝学研究室)



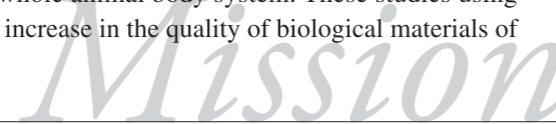
グループヘッド 石井 俊輔 (理博)
Shunsuke ISHII, Ph.D.

Ishii Research Collaborative Group

ミッションと事業概要

すべての生命現象の根幹にあるのが、遺伝子の発現制御、特に「転写制御」である。この「転写制御」の分子メカニズムと生理的役割を理解するため、私達は、発生・生体防御・疾患などに関連する転写制御因子の機能をマウスやショウジョウバエの個体レベルで研究している。具体的には、がんや各種疾患、発生分化などに関与する転写制御因子の機能を、変異マウスなどを用いて個体レベルで解析し、バイオリソースの高度化に寄与することを目指している。

Regulation of transcription, a process of mRNA synthesis from DNA, is a basis of biological phenomena. Our group aims to solve the mechanism of transcriptional control via analyzing transcriptional regulators, which are involved in development, immunity, and various diseases, using whole animal body system. These studies using KO mice and Drosophila genetics are expected to contribute to an increase in the quality of biological materials of BioResource Center.



平成22年度の成果

Research and Development in 2010-2011

(1) 転写因子の生理機能解析

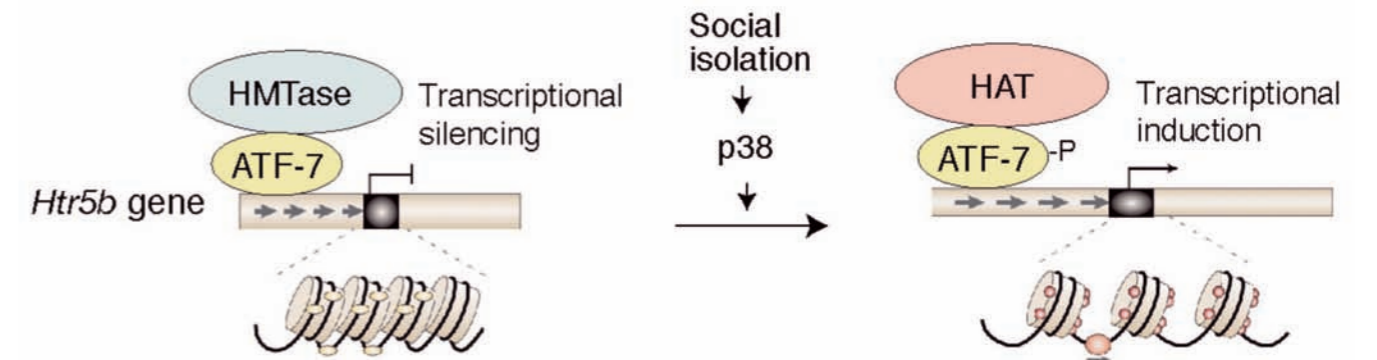
最近、私達が同定したATF-2ファミリー転写因子が、ストレスによるエピジェネティック制御に関与する事が分かって来た。ATF-2ファミリーメンバーの一つであるATF-7のノックアウトマウスは、ヒトのうつ病に似た行動異常を呈する。私達は、ATF-7が脳内の背側縫線核において、セロトニン受容体Htr5b遺伝子の転写制御領域に結合し、ヒストンメチル化酵素をリクルートして、転写を抑制していることを明らかにした(図左)。ATF-7が無くなると、Htr5b遺伝子の発現量が上昇し、その結果行動異常を引き起こす。これはセロトニンがヒトのうつ病と密接に関連することとも合致する。興味深いことに、野生型マウスをケージ内で一匹だけ単独飼育を行ない、社会的分離ストレスを与えると、ATF-7がリン酸化され、Htr5b遺伝子の転写制御領域から遊離し、Htr5b遺伝子の発現量が上昇することが分かった(図右)。マウスに社会的分離ストレスを与えると種々の行動異常を呈し、長期間持続することが昔から知られていた。私達の結果によって、その分子メカニズムの一端が明らかになった。ATF-2ファミリー転写因子は、細胞増殖、代謝、発生、脳神経機能に関与し、乳がんなどの疾患とも関連するので、これらの生命現象に、種々のストレスによるエピジェネティック制御の変化がどのように影響するのかは興味深い。

(1) Physiological role of transcription factors

Recently, ATF-2 family transcription factors, which we had originally identified, have been shown to be involved in epigenetic regulation. KO mice of ATF-7, a member of the ATF-2 family, exhibit abnormal behaviors that resemble human depression. We have demonstrated that ATF-7 binds to the transcription control region of serotonin receptor 5B (Htr5b) in the dorsal raphe nuclei and suppresses its transcription via recruiting the histone methyltransferase (Fig. left). Loss of ATF-7 leads to upregulation of Htr5b gene and abnormal behaviors. This is consistent with that fact that human depression is tightly correlated with serotonin. Interestingly, when mice were exposed to social isolation stress by isolation rearing, ATF-7 was phosphorylated and released from the Htr5b gene, leading to upregulation of Htr5b (Fig., right). It was known that isolation stress causes various abnormal behaviors of mice. Our results indicate a part of mechanism of this phenomenon. ATF-2 family transcription factors play a role in cell proliferation, metabolism, development, and neuronal function, and also contribute to generation of mammary tumors. It is interesting whether epigenetic change induced by the stresses that activate ATF-2 family transcription factors affect these phenomena.

ストレスによるエピジェネティック制御(図1)

Epigenetic regulation by stress (Fig.1)



職員とメンバー構成

Members

- 主任研究員 [Laboratory Head]
石井 俊輔 Shunsuke ISHII, Ph.D.
- 副主任研究員 [Vice Chief Scientist]
前川 利男 Toshio MAEKAWA, Ph.D.
- 専任研究員 [Senior Research Scientist]
野村 照明 Teruaki NOMURA, Ph.D.
高木 豪 Tsuyoshi TAKAGI, Ph.D.
品川 敏恵 Toshie SHINAGAWA, D.V.M., Ph.D.