

石井連携研究グループ (石井分子遺伝学研究室)



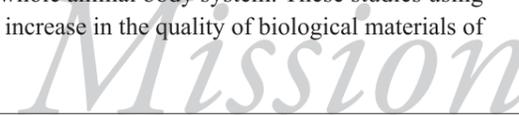
グループヘッド 石井 俊輔 (理博)
Shunsuke ISHII, Ph.D.

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23年度の成果

Research and Development in 2011-2012

ストレスの影響がエピジェネティクに遺伝するメカニズム

近年、温度や日照ストレスにより変化した親の形質が次世代に受け継がれるトウモロコシの例で知られるように、DNA配列の変化を伴わない遺伝が目立っています。このメンデルの法則に従わない遺伝現象のメカニズムとして、DNAやヒストンの化学修飾で制御される遺伝現象であるエピジェネティクスが議論されています。しかし、ストレスがヒストンの化学修飾にどのように影響するのかは分かっていませんでした。私達は、ストレスによる遺伝子発現の変化が、DNA配列の変化を伴わず(エピジェネティック)に親から子供に遺伝する、という新たなメカニズムを発見しました。DNAがヒストンに巻きついて形成しているクロマチンには、メチル化ヒストンが多く、転写が不活発なヘテロクロマチン領域があります。研究チームは、ショウジョウバエの転写因子dATF-2が、ヘテロクロマチン構造の形成に不可欠である一方、熱ストレスや浸透圧ストレスでリン酸化されると、ヘテロクロマチン構造を弛緩して転写を活発にし、その状態が子供に遺伝することを突き止めました。さらに、親が受けたストレスの影響は子供にだけ遺伝し、孫には遺伝しないものの、二世世代にわたってストレスを受けると子供だけでなく孫にまで伝わり、その後何世代にも遺伝する可能性があることが分かりました。ストレスが影響する非メンデル遺伝学のメカニズムを初めて解明したもので、親の受けたストレスが子供の疾

患発症頻度にも影響する可能性を示す成果と注目されます。

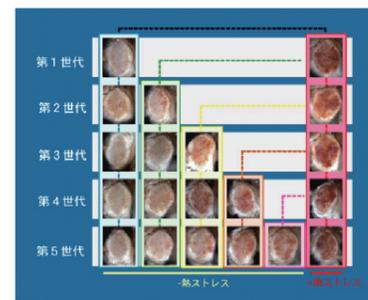


図1

Mechanism for stress-induced epigenetic inheritance

Recent years have seen growing interest in the phenomenon of epigenetic inheritance: the idea that our genome, through epigenetic tags and other structural modifications, transmits more information than the sequence of letters encoded in its DNA base pairs alone. Stresses of various kinds have been shown to induce such epigenetic change, yet the underlying mechanisms involved remain unknown. To clarify these mechanisms, we investigated ATF-2, a member of a family of transcription factors which regulate gene expression in response to changes in the cellular environment. Studying mutations of Drosophila ATF-2 (dATF-2), we observed a disruption to the heterochromatin structure and reduced methylation of histone proteins, the main

component of chromatin. Further analysis revealed that heat shock and osmotic stress during early embryogenesis results in phosphorylation of dATF-2 and triggers its release from the heterochromatin. Most interestingly, we discovered that the disruption to heterochromatin caused by the release of dATF-2 was transmitted to the next generation of cells, without any change to their DNA sequences. In the case of heat shock, sustained stress over multiple generations resulted in the altered chromatin state being inherited by subsequent generations as well (Fig. 1). The findings thus provide the first example of multigenerational transmission of stress-induced epigenetic change, highlighting the role played by ATF-2 and opening promising new avenues for further study.

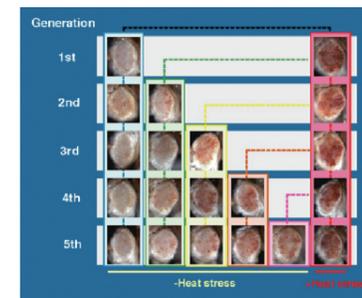


Fig. 1

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.