

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24年度の成果

Research and Development in 2012-2013

ストレスによるエピゲノム変化と疾患

ATF-2は我々が最初に見出した転写因子で、B-ZIPタイプのDNA結合ドメインと、p38のようなストレス応答性キナーゼによるリン酸化部位を有する。ATF-2ファミリー転写因子の1つであるATF-7は、ストレスがない時にヘテロクロマチン様の構造形成に関与し、転写を抑制する機能を持つ。そしてストレスによりATF-7がリン酸化されると、ヘテロクロマチンが壊れ、転写が誘導される。今年度は、ATF-7が哺乳動物細胞において、テロメアの長さの制御に関与することを明らかにした。テロメアの長さを制御するテロメラーゼは、Ku複合体によりテロメアにリクルートされるが、ATF-7はKu及びテロメラーゼと複合体を形成することが分かった。興味深いことに、精神ストレスなどで誘導されるTNF- α 刺激によりATF-7がリン酸化されると、ATF-7とテロメラーゼがテロメアから遊離し、テロメアが短くなることが示された。この結果は「精神ストレスによりテロメアが短くなる」という疫学調査の結果を説明するものであり、大きな社会的インパクトを有する。

Stress-induced epigenome change and diseases

ATF-2 is a member of the ATF/CREB family of transcription factors and is activated by stress-activated protein kinases, such as p38. So far, we have been demonstrating that ATF-2 family transcription factors contribute to heterochromatin formation

via recruiting histone H3K9 methyltransferases. In this year, we have shown that ATF-7, a member of ATF-2 family, regulates telomere length in mammalian cells. Telomerase, which controls telomere length, is recruited to telomere by Ku complex. We have found that ATF-7 forms a complex with Ku and telomerase. In response to TNF- α , which is induced by psychological stress, ATF-7 is phosphorylated, and ATF-7 and telomerase are released from telomere, leading to telomere shortening. These results explain the epidemiological data that social stress can induce telomere shortening, and may have a strong social impact.

ショウジョウバエを用いたエピジェネティクス研究

ショウジョウバエ ATF-2 (dATF-2) はヒストン H3K9 メチル化酵素と結合し、ヒストンをメチル化してヘテロクロマチン構造を形成し、転写を抑制する。熱ショックストレスや浸透圧ストレスにより dATF-2 がリン酸化されると、dATF-2 がヘテロクロマチンから外れ、ヘテロクロマチン構造が弛緩し、転写が誘導され、またその状態は子供に遺伝する。熱ショックストレスや浸透圧ストレスのような環境ストレス以外のストレスの影響を検討した結果、栄養ストレス、病原体感染ストレス、日周リズムの乱れなどの生理的ストレスにより dATF-2 がリン酸化され、ヘテロクロマチン構造が壊れ、転写が誘導されることが示された。これらの生理的ストレスによりエピジェネティックに制御される標的遺伝子を同定しつつある。

Study on epigenetics using Drosophila

Drosophila ATF-2 (dATF-2) contributes to heterochromatin formation and gene silencing via recruiting histone H3K9 methyltransferases. In response to heat shock stress or osmotic stress, dATF-2 is phosphorylated by p38, and released from heterochromatin. This causes heterochromatin disruption and transcriptional induction, which can be inherited to next generation. We have tested other stresses on dATF-2-dependent heterochromatin formation. Nutritional stress, pathogen infection stress, and a disturbance of circadian rhythm also induce dATF-2 phosphorylation and heterochromatin disruption. We are now trying to identify a group of target genes which are epigenetically regulated by those stresses.

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.
- 専任研究員 [Senior Research Scientist]
品川 敏恵 Toshie SHINAGAWA, D.V.M., Ph.D.