

石井連携研究グループ (石井分子遺伝学研究室)

Ishii Research Collaborative Group



ラボラトリーヘッド 石井 俊輔 (理博)
Shunsuke ISHII, Ph.D.

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25年度の成果

Research and Development in 2013-2014

卵子に多いヒストンバリエントによる初期化

体細胞の初期化は、最初に核移植によるクローン作製により示されました。この方法ではクローン個体が生じ、全能性をもつ細胞が作製される。この結果は、初期化因子が卵子に存在することを示しているが、その実体については、不明な点が多いのが現状である。我々は、初期化因子の候補としてTH2AとTH2Bという2つのヒストンバリエントに着目し、それらの機能を解析した。TH2AとTH2Bを4つの山中因子と一緒に体細胞で発現させると、iPS細胞が山中因子にだけの場合に比べ約20倍の効率で作製できることを確認した。また、TH2AとTH2Bを使うと山中因子のうちOct3/4とKlf4だけで、iPS細胞を作製できることがわかった。また、これらのヒストンバリエントを用いたiPS細胞作製が、核移植と似たメカニズムで起きていることを示した。核移植では全能性細胞が形成されるため、TH2AとTH2Bを用いることで、より完全な多分化能をもつiPS細胞作製につながると期待できる。

Reprogramming by oocyte-enriched histone variants

Somatic cell nuclear transfer (SCNT) was first used for reprogramming, suggesting that factors present in oocytes could generate totipotent cells. This suggests the presence

of some reprogramming factors in oocytes, but it remains unknown. We have demonstrated that two histone variants, TH2A and TH2B, that are highly expressed in oocytes, enhance Yamanaka factors-dependent generation of iPSCs and can induce reprogramming with Klf4 and Oct3/4 alone. TH2A and TH2B are enriched on the X chromosome during the reprogramming process, and their expression in somatic cells increases the DNase I sensitivity of chromatin. In addition, Xist deficiency, which was reported to enhance SCNT reprogramming efficiency, stimulates iPSC generation using TH2A/TH2B in conjunction with OSKM but not OSKM alone. Thus, TH2A/TH2B may enhance reprogramming by introducing processes that normally operate in zygotes and during SCNT.

TRIM27の生理的役割

TRIM27は、TRIMファミリータンパク質の1つであり、RINGドメインを持つことから、ユビキチンE3リガーゼとして機能すると考えられるが、その生理機能は不明である。私達は、TRIM27がTNF- α 依存적アポトーシスを正に制御することを見出した。TNF- α は色々な細胞のアポトーシスと増殖を制御しており、TNF- α 依存적アポトーシスの欠損は自己免疫疾患を引き起こす。Trim27^{-/-}マウスでは、TNF- α により誘導されるアポトーシスの程度が、野生型マウスに比べ低いことが示された。TRIM27は脱ユビキチン化酵素USP7と複合体を

た。TRIM27は脱ユビキチン化酵素USP7と複合体を形成し、USP7をユビキチン化し、その活性を活性化すること、そして活性化されたUSP7はRIP1からユビキチンを除去することが示された。このように、TRIM27はUSP7を介して、RIP1の脱ユビキチン化を促進することにより、TNF- α によるアポトーシスを正に制御することが示された。さらに、*Trim27*^{-/-}マウスは野生型マウスに比べ、STZ誘導性の糖尿病を発症し易いことが示された。以上の結果は、TRIM27遺伝子の変異が、1型糖尿病などのある種の自己免疫疾患の発症に関与することを示唆している。

Physiological role of TRIM27

We have shown that TRIM27, a tripartite motif (TRIM) protein containing RING finger, positively regulates TNF- α -induced apoptosis. TNF- α plays a role in apoptosis and proliferation in multiple types of cells, and defects in TNF- α -induced apoptosis are associated with various autoimmune diseases. Trim27-deficient mice are resistant to TNF- α -induced apoptosis. TRIM27 forms a complex with and ubiquitinates the ubiquitin-specific protease USP7, which deubiquitinates receptor-interacting protein 1 (RIP1), resulting in the positive regulation of TNF- α -induced apoptosis. Our findings indicate that the ubiquitination-deubiquitination cascade mediated by the TRIM27-USP7 complex plays an important role in TNF- α -induced apoptosis. We have also shown that Trim27-deficient mice were susceptible to streptozotocin (STZ)-induced diabetes, a mouse model of diabetes. These data support the idea that the TRIM27 mutation is responsible for the development of certain types of diseases.

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