

2018年3月15日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科

一人二役：タンパク質のスマートな使い方を発見
- BACH1 タンパク質は遺伝子 ON/OFF 制御と染色体分配の両方に関わる -

【研究のポイント】

- BACH1 タンパク質が遺伝子 ON/OFF 制御と染色体分配の両方に関わることを発見した。
- 細胞分裂時には BACH1 が修飾（リン酸化）され、その機能が切り替わる。
- BACH1 の一人二役の機能とその切り替えの仕組みを明らかにした重要な報告であり、癌など様々な疾患の理解につながることを期待される。

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科生物化学分野の李 ショウ（り しょう）博士、島弘季（しま ひろき）博士、五十嵐 和彦（いがらし かずひこ）教授らのグループは、近畿大学生物理工学部食品安全工学科の白木 琢磨（しらき たくま）准教授、東北大学加齢医学研究所の田中 耕三（たなか こうぞう）教授らとの共同研究により、BACH1 タンパク質の一人二役の機能を発見しました。

これまで、遺伝子 ON/OFF 制御では、転写因子と呼ばれる一群のタンパク質が、細胞分裂時の染色体分配では、分配に特化したタンパク質群が、それぞれ関わることで知られていました。本研究では、転写因子である BACH1 タンパク質が遺伝子 ON/OFF 制御だけでなく染色体分配にも働くこと、そしてこの2つの機能を使い分けるスイッチを発見しました。

本研究は、1つのタンパク質に2つの役割を与えることで細胞の多彩な現象が作り出されるスマートな仕組みを解明したものであり、癌など様々な疾患の理解につながることを期待されます。

本研究の成果は2018年3月15日に英国生化学会の学術誌 *Biochemical Journal* に掲載されました。

【研究内容】

ヒトには約2万個の遺伝子があると推定されていますが、出会う問題全てに1つ1つ対応する遺伝子を用意されているわけではありません。ヒトの遺伝情報が解読されて以来、限られた遺伝的資源を有効に使い回すことで、体内外の多様な問題に対応しているはずだと想像されてきました。今回我々は、タンパク質 **BACH1**^{注1} が遺伝子の ON/OFF を制御する転写因子^{注2} としての機能から、リン酸化^{注3} というスイッチにより細胞分裂時の染色体分配^{注4} へ役割が切り替わる仕組みを明らかにしました。

タンパク質は、ドメイン^{注5} と呼ばれる小さな機能的領域を通じて他のタンパク質と相互作用し、それぞれの役割でまとめられるタンパク質ネットワーク^{注6} 中で特有の機能を発揮します。今回我々は、**BACH1** が細胞分裂に関わる酵素により修飾（リン酸化）されると、それまで遺伝子の ON/OFF を制御するために転写因子ネットワークにつながっていたドメインの利用が中断され、染色体分配制御ネットワークにつながる別のドメインを使うようになることを世界で初めて発見しました。つまり、**BACH1** は一人二役の機能を持っていたということです。これは例えば、スマートフォンの場合、アプリに応じて異なるネットワークにつながることによって機能を切り替えることができますが、タンパク質にもそのような仕組みがあるということになります。

興味深いことに、染色体分配の最中は遺伝子の働きは OFF になっており、遺伝子の ON/OFF を細かく制御する必要はありません。この時、**BACH1** は転写因子としての役目から解放され、染色体分配という別の仕事を担うこととなります。この様な切り替えの仕組みを持つことから、**BACH1** はスマートな働き者と言えます。しかし、1つのタンパク質に全く異なる二つの役割を持たせると相互に干渉するかも知れず、使い分けに失敗すると、ある仕事をしないといけない局面で別の仕事も押し付けられてタンパク質ネットワークが混乱する可能性があります。我々はさらに、**BACH1** の機能の使い分けのためのスイッチとして、リン酸化が使われていることも発見しました。このスイッチは、**BACH1** の中で14箇所あり、どれか1つが間違えて押されたぐらいではビクともせず、14箇所全部のスイッチが押されて初めて役割が変化しました。**BACH1** は間違いを防ぐための危機管理もスマートだと言えます。

このように様々な局面で異なる機能を持つ **BACH1** ですが、意外なことに **BACH1** を欠損したマウスは、少なくとも実験室の中ではそれほど重篤な異常は示しません。生き物は大事な機能を持つ遺伝子にはコピーを備えており、同じような機能を持つタンパク質がバックアップとして働くと考えられています。

今回の発見は、遺伝子の ON/OFF 制御と細胞分裂時の染色体分配において、1つのタンパク質が異なる二つの仕事をこなす仕組みとそのスイッチを解明したものです。このようなタンパク質の機能をさらに解明することで、細胞の多様性や癌などの病気の原因を理解できると期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金などの支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. タンパク質：遺伝子の情報に基づいて作られる 20 種類のアミノ酸が特定の順番で連結された分子。各タンパク質は、細胞の構造、代謝反応、シグナル伝達、遺伝子発現などの機能を担う。
- 注2. 転写因子：遺伝子の働きを調節する一群のタンパク質。約 2 万個あるヒト遺伝子のなかで、10%ほどが転写因子あるいは転写因子を補助するタンパク質をコードしているとされる。転写因子は各遺伝子が体のどこで、いつ働くかを決める重要な役割をもっている。
- 注3. リン酸化：タンパク質の機能を調節する仕組みの 1 つであり、タンパク質のアミノ酸にリン酸基が付加され、立体構造等が変化する。
- 注4. 染色体分配：ゲノムを構成する DNA はタンパク質と結合して染色体という構造をとる。細胞が増殖する際、染色体は二倍に増え、それぞれが 2 つの娘細胞に受け渡される。
- 注5. ドメイン：タンパク質の中で機能に直接関係する部分。ドメインは特定の立体構造をとることが多い。
- 注6. タンパク質ネットワーク：タンパク質は他の分子と結合することで機能する。例えば転写因子は DNA と結合し、酵素は基質となる分子と結合する。さらに、タンパク質の多くは他のタンパク質と結合することでその機能を発揮したりシグナルを伝達したりする。このタンパク質間の結合が組み合わさることで、複数のタンパク質が結合するネットワークが形成される。

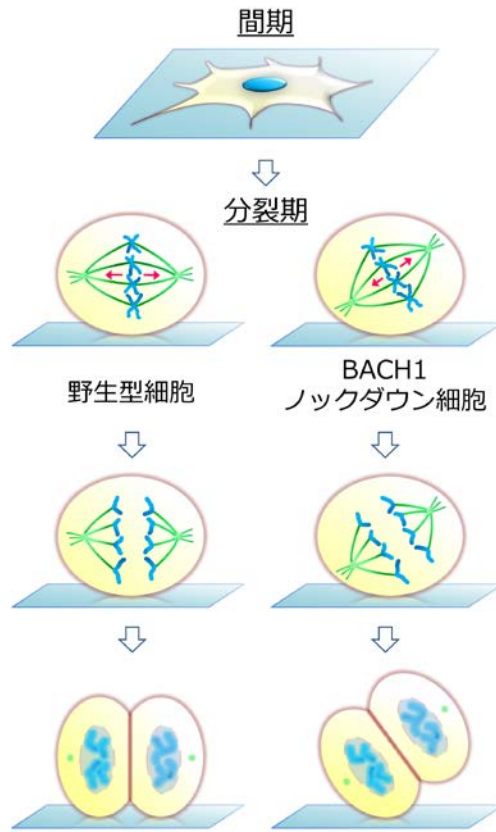


図1. 細胞分裂時の染色体の分配機構と BACH1 欠損時の異常細胞は接着面（足場）に並行に染色体を分け、接着面に結合した二つの細胞になる。BACH1 を低下させる（ノックダウン）と、この染色体分配の方向が乱れ、細胞は異常な方向へと分かれていく。その結果、細胞の配置が乱れる。接着できない細胞は異常な運命をたどる可能性がある。

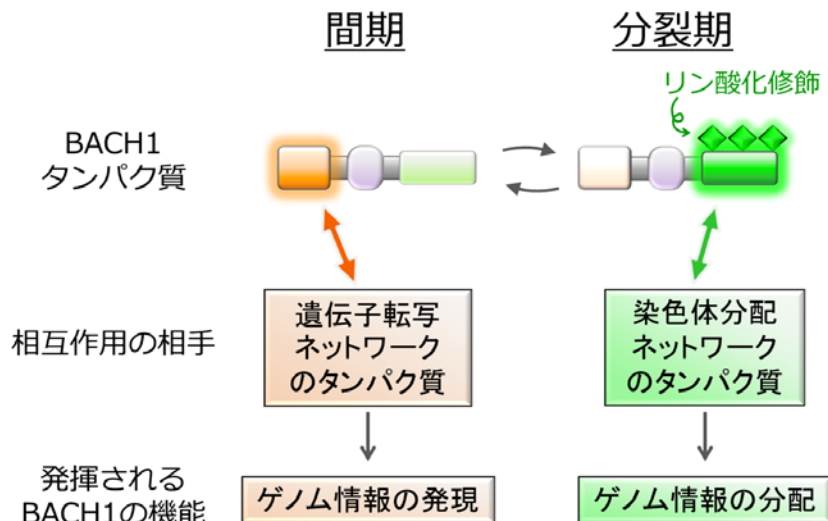


図2. 間期と分裂期の BACH1 タンパク質の使い分け

間期では BACH1 のあるドメインがタンパク質と結合して遺伝子発現を制御する。分裂期には別のドメインがリン酸化され新たなタンパク質のネットワークと結合し、染色体分配の方向を制御する。

【論文題目】

Title: Phosphorylation of BACH1 switches its function from transcription factor to mitotic chromosome regulator and promotes its interaction with HMMR.

Authors: Li J, Shima H, Nishizawa H, Ikeda M, Brydun A, Matsumoto M, Kato H, Saiki Y, Liu L, Watanabe-Matsui M, Iemura K, Tanaka K, Shiraki T, Igarashi K.

タイトル：「リン酸化により BACH1 の機能は転写因子から染色体分配へとスイッチする」

著者：李ショウ、島弘季、西澤弘成、池田正俊、ブリドン・アンドレイ、松本光代、加藤浩貴、齋木由利子、劉亮、渡部（松井）美紀、家村顕自、田中耕三、白木琢磨、五十嵐和彦

掲載誌：Biochemical Journal

【お問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院医学系研究科生物化学分野

教授 五十嵐 和彦（いがらし かずひこ）

電話番号：022-717-7596

Eメール：igarashi@med.tohoku.ac.jp

（取材に関すること）

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁（いなだ ひとし）

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp