

トランスポゾン対レトロトランスポゾン? : 分裂酵母の CENP-B

哺乳類の centromere-associated protein B (CENP-B)は転移因子が遺伝子化した例として古くから知られている。CENP-B に近縁な転移因子としてはショウジョウバエの *pogo* や哺乳類の *Tigger1* が知られている。CENP-B は二量体になって、哺乳類のセントロメアにある反復配列 α サテライトの CENP-B box と呼ばれる 17 塩基の配列に結合する。一方、分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe* のゲノムには CENP-B に良く似た蛋白質が 3 種類コードされている。すなわち、autonomously replicating sequence-binding protein 1 (Abp1)、CENP-B homolog 1 (Cbh1)、CENP-B homolog 2 (Cbh2)である。哺乳類の CENP-B と同様にこれら 3 種類の蛋白質はセントロメアに局在し、ヘテロクロマチン化を誘導する。機能の良く似た哺乳類と分裂酵母の CENP-B だが、他の生物種で見つからないことから単一起源かどうかは疑われていた。

Casola らはヒトの CENP-B を手がかりに BLAST によって各種動物から CENP-B に近縁な配列を取得し、系統解析を行なうことにより、哺乳類の CENP-B は哺乳類には普遍的に 1 コピー存在するが他の動物にはコードされていないことを示している (Casola et al. 2008)。オポッサムやカモノハシにも 1 コピーずつ存在する事から、哺乳類全ての共通祖先から CENP-B が受け継がれて来たことがわかる。一方で、ニワトリ、グリーンアノール、ニシツメガエルでは見つからない事から哺乳類以外には存在しない可能性が高い。各種動物のゲノムからは他に多数の *pogo*-like transposon が見つかった。一方、分裂酵母の 3 つの CENP-B の近縁な配列を真菌類から探索した結果、分裂酵母の CENP-B と相同な遺伝子は他の真菌類には存在していなかった。代わりに *pogo*-like transposon は真菌類からも多数見つかった。動物と真菌の *pogo*-like transposon は両末端に逆位反復配列を持ち、TA2 塩基の TSD に挟まれている点も *pogo* と共通していた。

著者らは系統解析の結果から、見つかった *pogo*-like transposon と *pogo*-like transposon に由来する遺伝子を 3 グループ (AR、CR、JR) に分類している。CR には CENP-B が含まれる。他にショウジョウバエの *pogo* や、遺伝子として登録されているが *pogo* に似た配列である *Tigger*-derived gene-3 (TIGD3)、TIGD4、TIGD6 などが含まれていた。別のグループ JR には哺乳類の転移因子 *Tigger1* やマウスの遺伝子 *Jerky* が含まれていた。*Jerky* のコードする蛋白質は DNA と RNA とともに結合し、神経細胞に局在する。またマウスでは *Jerky* 遺伝子の破壊により癲癇 (てんかん) の発作が繰り返し起こることが報告されている。*Jerky* は転移因子 *Tigger4* に近縁である。AR は分裂酵母の Abp1、Cbh1、Cbh2 を含み、他に真菌類の多数の転移因子が含まれた。また出芽酵母で報告されている Pdc2 が含まれていた。Pdc2 は転写因子としてピルビン酸脱炭酸酵素系路で働くが、

セントロメアで働くという報告は無い。また構造的にも Abp1 などとは異なるため、Abp1 などの相同遺伝子ではないと考えられる。以上のように哺乳類と分裂酵母の CENP-B は互いに遠縁であり、独立に *pogo-like transposon* が遺伝子化して生まれたと考えられる。そして他にも Jerky や Pdc2 など *pogo-like transposon* が遺伝子化した例があり、どれも独立に遺伝子化したことも明らかになった。

哺乳類と分裂酵母で独立に *pogo-like transposon* が遺伝子化し、どちらもセントロメア結合蛋白質になったことは一見奇異にも見える。しかし、*pogo-like transposon* 自身がセントロメアへの結合能を持っていたと仮定するとそれほどおかしな話ではない。CENP-B の持つ機能がもしかしたら *transposon* であった時代から持っていた機能であるとすれば、次のような話題も興味深い。

Cam らは分裂酵母の CENP-B (Abp1, Cbh1, Cbh2) のゲノム上での局在を網羅的に解析した (Cam et al. 2008)。用いた手法は ChIP-chip 法と呼ばれるもので、調べたい蛋白質を DNA に結合している状態のまま特異的抗体を用いた免疫沈降法により取って来て、その DNA 配列を DNA microarray によって検出するというものである。Abp1 も Cbh1 もゲノム中に散在していたが、とりわけ *Tf2* と呼ばれる LTR レトロトランスポゾンに集中して結合していることがわかった。細かく見ると、Abp1 と Cbh1 は LTR の少しだけ異なる位置に結合していた。Abp1 を破壊した酵母では、*Tf2* の転写量が増加した。一方、Cbh1 や Cbh2 を破壊しても *Tf2* の転写量に際立った変化は見られなかった。結合実験から、Abp1 は Cbh1 や Cbh2 と結合することがわかったので、Abp1 が *Tf2* 配列を認識して結合し、Cbh1 や Cbh2 は Abp1 と結合することで *Tf2* 領域に局在すると考えられる。Abp1 はヒストンアセチル化酵素 HDAC の一種の Chr3 や Chr6 と結合する。一方、HIRA/Hip1 というヒストンシャペロンと Abp1 の二重変異体では、単独変異体の場合よりも *Tf2* の転写量が増加したので、これら 2 つの因子は別々の経路で *Tf2* の転写抑制にかかわっていることがわかった。

FISH や免疫染色により核内での物理的な局在を調べると、Abp1 の存在下では、ゲノム中に 11 コピー存在する *Tf2* が 1-3 のスポットに集まって見られるのに対して、Abp1 が存在しないともっと多くのスポットに分散することがわかった。これは、Abp1 が C 末側の領域で二量体化することで集まって来ているためらしい。このスポットを著者らは Tf body と呼んでいる。この Tf body は過酸化水素などで酸化ストレスを与えると解体される。これは、酸化ストレスによって *Tf2* の転写が活性化されるという事実と一致する。

分裂酵母には *Tf2* の他に、既に転移可能なコピーが失われた *Tf1* という LTR レトロトランスポゾンの残骸がゲノム中に多数存在している。Abp1 はこの *Tf1* の LTR とも結合する。Abp1 の変異株に転移可能な *Tf1* をプラスミドとして導入した場合と、野生株に導入した場合とでは転移効率にあまり違いは無い。しか

しながら変異株では、組み換えによってゲノムに挿入される割合は顕著に高くなる。この組み換えは、プラスミド上の *Tf1* とゲノム上の *Tf2* との間で起こるので、Abp1 は *Tf1* と *Tf2* との間の組み換えを抑制していると言える。

以上の結果からは、Abp1 が *Tf1* や *Tf2* の LTR に結合し、同じく Cbh1 や Cbh2、ヒストンアセチル化酵素 Chr3、Chr6 などと呼ばれ込み、*Tf1* や *Tf2* の転写を抑制することが明らかとなった。また、Abp1 は自身の C 末領域によって二量体化し、核内で Tf body として *Tf1* や *Tf2* を一カ所に集中させ、相互の組み換えを抑制する働きを持つこともわかった。Abp1 はレトロトランスポゾンのみならず、LTR 周辺の遺伝子の転写も抑制する。面白いのは、Abp1 が DNA トランスポゾン由来の蛋白質である点である。もし、Abp1 による LTR レトロトランスポゾン抑制機構が宿主に飼いならされる前、転移因子だった頃からあるものだとしたら、DNA トランスポゾンによる LTR レトロトランスポゾン抑制機構ということになる。転移因子は無限にゲノム中に挿入できるわけではない。宿主に害を及ぼさないような位置に挿入される必要がある。すなわち、転移因子同士は互いに同じニッチを奪いあえるライバル同士であると言える。DNA トランスポゾンと LTR レトロトランスポゾンとの間の生存競争の一端がこのような形で垣間見えているのだとしたらどうであろう？興味をひかれたいだろうか？

Casola C, Hucks D, Feschotte C.

Convergent Domestication of pogo-like Transposases into Centromere-Binding Proteins in Fission Yeast and Mammals.

Mol Biol Evol. 2008 Jan;25(1):29-41.

Cam HP, Noma K, Ebina H, Levin HL, Grewal SI.

Host genome surveillance for retrotransposons by transposon-derived proteins.

Nature. 2008 Jan 24;451(7177):431-6.

2009/03/23

小島 健司 著
禁 無断複写転載