

テーマ1-1-2, 1-2-1, 1-3-2

## 神経選択的サイレンサー結合因子NRSF/RESTとmSin3Bの相互作用解析

(財)木原記念横浜生命科学振興財団 野村 充

神経選択的サイレンサーNRSE/RE1は、神経特異的遺伝子の近傍に存在し、神経伝達物質合成酵素、イオンチャンネル、神経突起伸長関連分子など、神経細胞特異的な転写制御の中核を担っているサイレンサーである。神経細胞では働かず、非神経細胞で神経特異的遺伝子の発現を抑えることで、神経細胞における神経特異的な遺伝子の発現を保障している。また、神経特異的遺伝子の発現制御に関与するだけでなく、神経細胞の最終分化にも関与していると考えられている。NRSF/RESTはNRSE/RE1に結合し、非神経細胞もしくは未分化の神経細胞での神経特異的遺伝子の発現を抑える転写抑制因子である。NRSF/RESTのN末端側のドメインは、コリプレッサーmSin3を介してヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) をリクルートし、C末端側のドメインではCoRESTを介してHDACをリクルートして、クロマチン構造を不活性化することで、転写を抑制することが示唆されている。また、ハンチントン病やダウン症といった神経変性疾患や髄芽腫にはNRSF/RESTやNRSE/RE1が標的とする遺伝子の発現異常が関与していることが知られている。

今回、NRSF/RESTのN末端転写抑制ドメインが、mSin3Bの4つのPAHドメインのうち、PAH1ドメインと相互作用することを明らかにした。更に原子レベルでの転写制御に関する知見を得るため、多核種多次元NMR法によりNRSF/RESTのN末端転写抑制ドメインとmSin3BのPAH1ドメインの複合体の構造解析を行った。その結果、PAH1ドメインは4本ヘリックスバンドルとC末端の固定されたループ領域からなり、NRSF/RESTの転写抑制ドメインは1本の短い疎水性ヘリックスから構成されていた。この4本ヘリックスバンドルによって形成される疎水的なクレフトに、NRSF/RESTのヘリックスが収まっていた。今回得られた立体構造情報を、上記で示したような神経疾患に対する治療薬の開発に利用することが可能である。

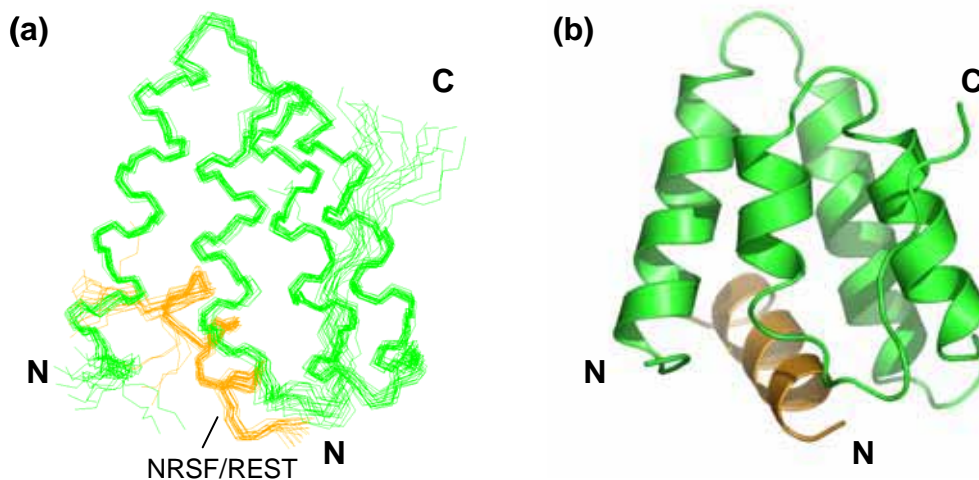


図1 NRSF/RESTとmSin3BのPAH1ドメインの複合体構造  
(a) 20個の構造の重ね合わせ図 (b) 代表構造のリボン表示