

[総説]

ポリコーン群による転写制御のメカニズム

古 関 明 彦

(1998年11月12日受理)

要 旨

ショウジョウバエ・ポリコーン群は、ホメオボックス遺伝子群の空間的な発現ドメインの維持に寄与する遺伝子群として同定されてきた。ポリコーン遺伝子産物は巨大なタンパク複合体を染色体上に形成してその領域をヘテロクロマチン化することにより、ホメオボックス遺伝子の発現抑制状態を安定に維持するだけでなく、染色体の高次構造を介した様々な転写制御のメカニズムに寄与していることが明らかにされてきた。脊椎動物においても、ポリコーン群遺伝子産物は、ホメオボックス遺伝子の発現コントロールのみならず、細胞増殖や細胞死のコントロールやゲノム刷り込みなど様々な現象に寄与することが示されつつある。

Key words: ポリコーン群, トライソックス群, ホメオボックス遺伝子群, PRE, 転写調節, 細胞増殖, ショウジョウバエ, 脊椎動物

略語一覧: PRE: polycomb responsive elements (ポリコーン応答領域)

I. はじめに

ポリコーン遺伝子群 (Polycomb Group [Pc-G]) は、ショウジョウバエにおいてホメオボックス遺伝子群の発現調節を介して前後軸の形成に重要な役割を果たす遺伝子群として解析されてきた。脊椎動物においてもポリコーン群のホモログが近年同定され、ノックアウトマウスやトランスジェニックマウスを用いた解析からホメオボックス遺伝子群の発現調節に寄与していることが明らかにされ、種を越えて保存された転写制御システムであることが示された。本稿では、ポリコーン群遺伝子産物がどのように機能を発現するのか、特に、染色体の高次構造を介した転写制御のメカニズムについて言及していきたいと思う。

II. ショウジョウバエ・ポリコーン群遺伝子産物と前後軸形成

ショウジョウバエなど無脊椎動物から脊椎動物にいたるまで、からだの前後軸に沿った領域の決定は、ショウジョウバエにおいてはホメオチック複合体、脊椎動物においては Hox クラスターにコードされるホメオボックスタンパク群の部位特異的な発現によってなされる [1]。ホメオボックス遺伝子群は、図1に示すようにクラスターを形成し、その配列は発現ドメインの空間的な局在と強く相関している。クラスターの中で3'側に存在するホメオボックス遺伝子は胚発生の過程でより早い時期に発現が始まり、空間的にはより前方で発現する。そして、ホメオボックスタンパクはそれぞれの発現ドメインの前方境界付近において、

千葉大学大学院医学研究科発生生物学部門

Haruhiko KOSEKI: Molecular Basis for the Transcriptional Regulation Mediated by Polycomb-Group Gene Products.

Department of Molecular Embryology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

Accepted November 12, 1998.

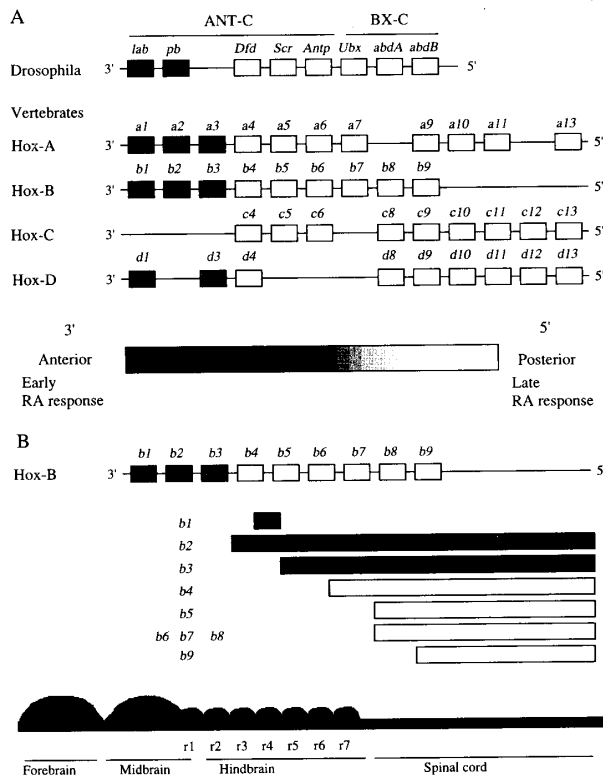


図1 (A)ショウジョウバエ・ホメオチック複合体と脊椎動物・Hox 遺伝子座の構造。
ショウジョウバエ・ホメオチック複合体は、Antennapedia 複合体 (ANT-C) と Bithorax 複合体 (BX-C) からなる。一方、脊椎動物・Hox 遺伝子座は4のクラスターからなる。いずれも、3'側の遺伝子は、より前方で発現が見られる。ヒト・マウスの胎児性癌細胞においては、レチノイン酸処理により3'側の遺伝子から順次発現が誘導される。
(B)マウス・HoxB クラスター遺伝子の空間的発現ドメインを模式的に示す (10.5日胚)。前脳、中脳部分では発現は見られず、後脳の第2ロボメアがもっとも前方の発現ドメインである。

部位特異性の獲得に必要とされる。すなわち、ホメオボックス遺伝子発現の前方境界の決定が、前後軸に沿ったパターン形成に必須の過程であることが今までに示されている。それでは、ホメオボックス遺伝子群の発現ドメインはどのように形成され維持されるのだろうか？

ショウジョウバエ胚発生の過程で、胚の前後軸を最初に表現するのは bicoid タンパクの濃度勾配である。その濃度勾配は、Gap 遺伝子群と pair-rule 遺伝子群に属するタンパクの機能により胚発生開始2時間以内にホメオボックスタンパクの部位特異的発現ドメインとして翻訳されていく。胚前方に高濃度で局在する bicoid タンパクは濃度依存的に、胚前方部分に Gap タンパクである

hunchback (hb) タンパクを誘導し、hb タンパクはホメオチック遺伝子である *Ultrabithorax* (*Ubx*) の転写調節領域に直接結合してその発現を胚前方部分で抑制することで、部位特異的な *Ubx* の発現ドメインの形成に寄与する (図2)。

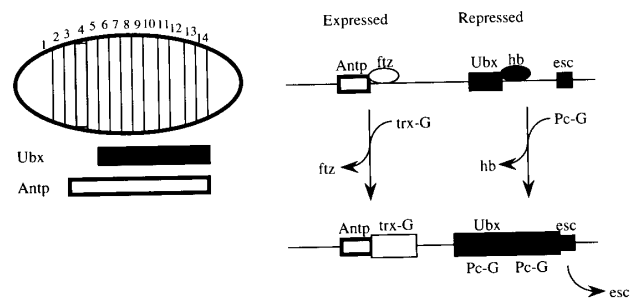


図2 (A)ショウジョウバエ・ホメオボックス遺伝子である *Ubx* と *Antp* の発現ドメイン (プラストダーム期、胚発生開始2, 5時間後)。
パラセグメント4では、*Antp* の発現は活性化されているが、*Ubx* の発現は抑制されている。
(B)パラセグメント4における *Ubx* と *Antp* の発現コントロール。胚発生開始2, 5時間後には *Antp* の発現は Gap タンパクである ftz タンパクによって活性化されるが、*Ubx* の発現は hunchback (hb) タンパクにより抑制され、それによりポリコーム群タンパクである extra sex combs (esc) タンパクをリクルートしてくると思われる。2時間後、ftz タンパクと hb タンパクの発現は全く認められなくなる。ftz タンパクは、トライソラクス群遺伝子産物と置き換わり *Antp* の転写は維持され続ける。一方、hb タンパクはポリコーム群遺伝子産物と置き換わり *Ubx* の発現は抑制され続ける。*Ubx* 遺伝子座がポリコーム群遺伝子産物に覆われると esc タンパクはもはや必要とされなくなると考えられている。この状態は、さなぎになるまで続く。

その後、2時間程度で Gap タンパクの発現は見られなくなるが、ホメオボックスタンパクの部位特異的な発現は発生過程を通じて維持され続ける。すなわち、一度形成されたホメオボックス遺伝子の発現ドメインを維持し続けるシステムが必要であり、それがポリコーム群とトライソラクス群 (trithorax Group [trx-G]) であると考えられている [2]。これらのミュータントでは、最初はホメオボックス遺伝子の正常な発現ドメインは形成された後に、ポリコーム群ミュータントでは前方にむけて、一方、トライソラクス群ミュータントでは後方に向けて、発現の前方境界は徐々にシフトし、結果として後方化または前方化といったホメオティック変異をひきおこす。すなわち、ポリコーム群遺伝子産物は、ホメオボックス遺伝子発現の前方境界より前方での発現抑制の維持に必

要であり、逆にトライソックス群遺伝子産物は、後方での発現の維持に必要であると考えられている。

Ⅲ. ショウジョウバエ・ポリコーン群遺伝子産物によるホメオボックス遺伝子群の転写制御の分子メカニズム

イ) ポリコーン群遺伝子産物の構造

ショウジョウバエにおいて、ポリコーン遺伝子群として現在までに13個の遺伝子座が同定されている(表1)。いずれのミュータントにおいても後方化が見られる他、これらの変異はお互いに遺伝的な相互作用により表現型を強めあうことが知られている。ポリコーン遺伝子群のうち7個についてはすでに遺伝子が単離されており一次構造が明らかにされている。その中で Polycomb (Pc), polyhomeotic (ph), Polycomb-like (Pcl), Posterior sex combs (Psc), Enhancer of zeste (E [z]) は、いずれも核に局在し、しかもポリテン染色体上にホメオチック複合体を含むいくつかの領域に部位特異的に集積していることが証明されている。このうち、Pc, ph, Pcl 遺伝子産物のポリテン染色体上での集積パターンは完全にオーバーラップしており、さらに psc と E [z] も大部

分ではオーバーラップしている。この観察の生化学的基盤は、これらのタンパクが巨大な複合体を形成していることであると考えられている。Pc と ph タンパクは、それぞれに対する抗血清によってお互いを免疫共沈降してくるのみならず、いずれも分子量2000kDa 以上の分画にふくまれることが明らかになった。すなわち、ポリコーン群遺伝子産物は2000kDa 以上のタンパク複合体としてポリテン染色体上やおそらく通常の染色体上の標的となる遺伝子座に凝集しているわけである。

ロ) ポリコーン応答領域 (Polycomb Responsive Elements [PRE])

それでは、ポリコーン群遺伝子産物のホメオボックス複合体への凝集はどのようにひきおこされるのだろうか? ショウジョウバエ・ホメオボックス複合体の中には、それぞれのホメオボックス遺伝子の領域特異的な発現をひきおこすためのエンハンサー領域とサイレンサー領域とが同定されてきた。Abd-B の発現を胚発生の過程を通じて正常に維持していくためには、コーディング領域の3'側に存在しサイレンサーとして作用する MCP, iab5, Fab7 と呼ばれる3個のゲノム領域が必要であることが明らかにされている [3]。これらの領域がサイレンサーとして作用するためには、

表 1

遺伝子	シンボル	構造的特徴	哺乳類ホモログ
Polycomb	Pc	Chromodomain	M33
polyhomeotic	ph	Cys4 zinc finger	rae-28
Posterior sex combs	Psc	Cys3-His-Cys4 RING finger	bmi-1 mel-18
Enhancer of zeste	E (Z)	SET domain	ENX-1
Polycomb-like	Pcl	Cys4-His-Cys3 PHD fingers	
extra sex combs	esc	WD40 repeats	eed
Sex comb on midleg	Scm	Cys4 zincfingers SPM comain mbt repeats	
Additional sex combs	Asx		
Sex comb extra	Sce		
super sex			
super sex combs	sxc		
pleiohomeotic	pho		
multi sex combs	mx		
Enhancer of Polycomd	E (Pc)		

Gap タンパクである hunchback 遺伝子産物に加えてポリコム群遺伝子産物の機能が必要であることが遺伝学的に示されている。このようなポリコム群遺伝子産物に依存したサイレンサーは、ポリコム応答領域 (Polycomb Responsive Elements [PRE]) と呼ばれている。

ポリコム群遺伝子産物の PRE への集積は、Orland と Paro の実験によって明瞭に示された。彼らは、Pc タンパクの Bithorax 複合体上における分布を、Pc タンパクとゲノム DNA の複合体を免疫共沈降することで 1kb の解像力を以て解析した (図 3 A) [4]。ショウジョウバエの培養細胞株である SL-2 細胞においては、*Abd-B* は発現されているが、*abd-A* と *Ubx* の発現は抑制されている。この細胞において、Pc タンパクは、*abd-A* と *Ubx* 遺伝子座全体を覆うように分布しているが、*Abd-B* 遺伝子座には全く分布していないことが示された。そして、PRE として同定された MCP, *iab5*, *Fab7* 領域には特に強く分布することが示された。また、PRE である *Fab7* 領域を別の染色体領域へ導入すると、その領域に新たに Pc タンパクの集積が形成され、さらに、ポリコム群遺伝子産物に依存して近傍遺伝子座の転写の抑制がおこることが示された [5]。すなわち、PRE はポリコム群遺伝子産物から構成されるタンパク複合体 (以下、ポリコム複合体) を、染色体上に呼び寄せるために必須な領域であることが明らかになった。さらに、PRE による転写抑制の維持は、ポリコム群遺伝子産物だけでなく *Su(var)* 遺伝子群のようなヘテロクロマチン形成に寄与するタンパクの機能にも依存することが示されている。すなわち、PRE へポリコム複合体が結合することにより、その近傍にヘテロクロマチン形成が誘導され、近傍の遺伝子座の転写が抑制されると考えられている。

IV. PRE による転写状況の刷り込み

ポリコム群とトライソラクス群とは遺伝学的に拮抗的に作用することでホメオボックス遺伝子の発現ドメインの維持をする。このような競合の過程で PRE はどのように作用するのだろうか？ *Fab7* 領域の塩基配列の中には、トライソラクス

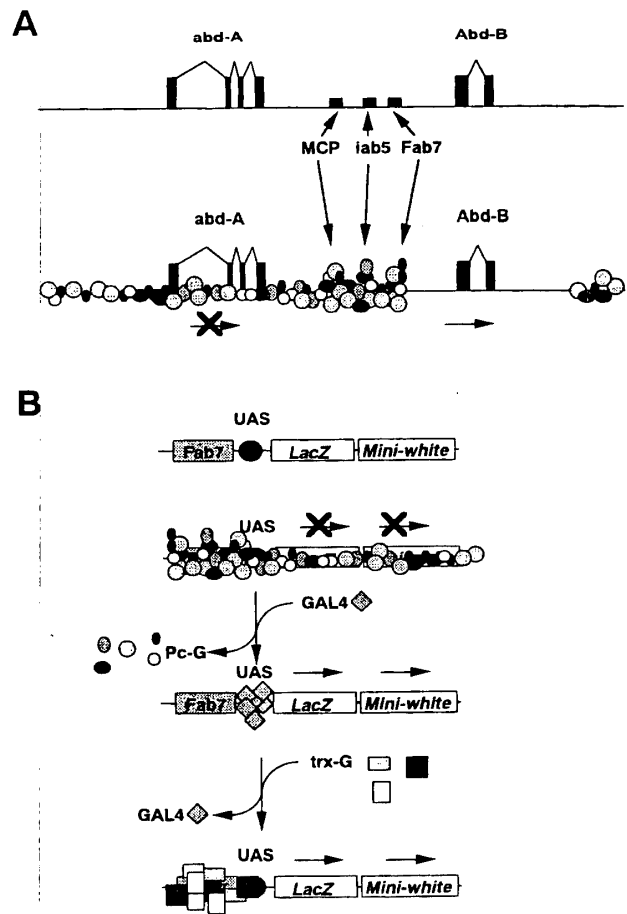


図 3 (A) *Bithorax* 複合体における *Fab7*, *iab5*, MCP 領域を示す。SL-2 細胞においては、*Abd-B* は発現されているが、*abd-A* の発現は抑制されている。ポリコム複合体は、*abd-A* 遺伝子座全体を覆うように分布しているが、*Abd-B* 遺伝子座には全く分布していないこと、そして、MCP, *iab5*, *Fab7* 領域には特に強く分布することを示している。(B) 図に示すようなトランスジーンからの β -galactosidase と *white* の転写は通常は、ポリコム複合体により抑制され続ける。しかしながら、胎児期に一過性に過剰の GAL4 を発現させると、 β -galactosidase と *white* の転写は活性化されると同時にポリコム複合体は不安定化される。GAL4 の発現がなくなっても、転写が活性化された状態はトライソラクス群遺伝子産物の機能によって維持され続ける。このような転写が活性化された状態は、減数分裂を経た次世代にまで維持され続ける。

群遺伝子産物のひとつである *trithorax-like* (*trl*) をコードする遺伝子産物 GAGA factor の結合部位が数多く見られ、GAGA factor に対する抗血清を用いたゲノム DNA の免疫共沈降を行うと、初期胚から *Fab7* 領域は強く免疫沈降される。すなわち、*Fab7* 領域には、PRE のみならずトライソラクス群応答領域も含まれることが示された。それでは、*Fab7* 領域へのポリコム群遺伝子産物とトライソラクス群遺伝子産物の結合の選択性

はどのようにコントロールされているのだろうか？これに答えるべく Cavalli と Paro は、極めて巧妙な実験を行い、驚くべき結果を得た [6]。図3Bに示すように、Fab7 領域の近傍に GAL-4 結合領域を導入し、その下流に β -galactosidase と Mini-white を有するトランスポゾンを経質として有するトランスジェニックフライを用いて、ポリコム群遺伝子産物、トライソラクス群遺伝子産物、GAL-4 の機能的な相関を解析した。通常の状態では、 β -galactosidase と Mini-white の発現はポリコム複合体に依存して抑制され、さらにトランスポゾン挿入位置近傍の遺伝子座の発現も抑制される。trl ミュータントと交配すると転写の抑制はさらに強まる。すなわち、Fab7 領域の導入が、その近傍にヘテロクロマチン形成を誘導し、近傍の遺伝子座の転写を抑制していると考えられる。このようなトランスジェニックフライにおいて、胎児期に一過性に GAL-4 を強制発現させると、 β -galactosidase のみならず Mini-white の発現が誘導される。GAL-4 の発現が消え去っても、 β -galactosidase と Mini-white は成体になるまで維持され続け、この発現の維持はトライソラクス群に依存している。しかしながら、蛹期に一過性に GAL-4 を強制発現させても、一過性に β -galactosidase の発現は誘導されるものの、GAL-4 の発現がなくなるとすぐに抑制された状態に戻ってしまう。すなわち、胎児期に GAL-4 が β -galactosidase の発現を活性化すると、Fab7 領域によって誘導されたポリコム複合体は何らかの機序で不安定化され、今度はそこにトライソラクス群遺伝子産物がリクルートされると考えられる。そして、この時期に、Fab7 領域にポリコム群遺伝子産物とトライソラクス群遺伝子産物のどちらが結合したかが、その後細胞分裂を繰り返しても細胞に記憶され続ける。驚くべきことに、その記憶は、減数分裂を繰り返した後にも次世代へ伝達される。ある critical なステージにおける転写の状態をポリコム群またはトライソラクス群の機能を介して、その遺伝子座に刷り込むことが、Fab7 領域を含む PRE の機能であると考えられる。

V. PRE によるトランスに離れた遺伝子座の発現コントロール

Pc タンパクのホメオボックス複合体への分布パターンの解析は、Pc タンパクが強く集積する領域と弱くしか集積しない領域が存在することを明らかにした。また、Psc のホモログであり、ポリコム変異とも相互作用する Su(z)2 遺伝子産物を過剰発現させると、それはポリテン染色体全体に強く集積し、ヘテロクロマチン化することが示されている。これらの事実は、染色体上には、単独で PRE として機能しうる領域とポリコム群遺伝子産物は結合しうるものの単独ではポリコム複合体の凝集を誘導できない、いわば弱い PRE と呼べるような領域とが存在することを示している。そして、おそらく弱い PRE は特殊な環境化でのみ PRE として機能しうると考えられる。Pal-Bhadra らは、このような弱い PRE が活性化されるためのユニークな機序を見出した [7]。white 遺伝子座のプロモーター領域と Alcohol dehydrogenase (Adh) 遺伝子座のコーディング領域からなるトランスジーンを導入したトランスジェニックフライを作製し、Adh の発現量を検討した。その結果、トランスジーンのコピー数が増えるに従い、トランスジーンのみならず内因性の Adh の発現量が減少し、その減少は、ポリコム群遺伝子産物に依存することを証明した。このことは、トランスジーンと内因性の Adh 遺伝子座のペアリングがおこり、Adh 遺伝子座のコーディング領域に存在する弱い PRE が核内でポリコム複合体を介して凝集することにより、コピー数依存的にポリコム/PRE 複合体を安定化し、転写抑制が強まるためであると考えられている。すなわち、単独では転写の抑制を維持し続けることはできない弱い PRE も、核内でポリコム群遺伝子産物を介して凝集されると強い PRE へと変換しうることも、また、塩基配列の相同性に基づいた相同染色体または非同源染色体のペアリングが、弱い PRE による転写制御を惹起するための重要な引きがねであることが示唆された。相同染色体のペアリングに基づく転写制御メカニズムであるトランスベクション (Transvection) もポリコム群遺伝子産物に依存していることから、ポリコ

ム群はPREのペアリングを介してトランスまたはシスに離れた遺伝子座の転写コントロールに寄与しうることを示唆している。すなわち、染色体の高次構造を介した転写制御のメカニズムとポリコム群の間には極めて密接な関係があることが示された。

VI. PREは遺伝子座境界 (insulator) か?

それぞれの遺伝子座の転写は、その中に存在する固有の転写制御領域によってコントロールされていると信じられており、遺伝子複合体におけるLCRや対立遺伝子座排除などの例外を除いては、他の遺伝子座の転写制御領域の影響は受けないと考えられている。この考え方のひとつの前提は、遺伝子座の間には機能的な境界が存在し、それが近傍の遺伝子座の転写調節領域の機能が及ばないための堤防として作用することである。PcタンパクのBithorax複合体上における分布は、転写が抑制された*abd-A*遺伝子座と活性化された*Abd-B*遺伝子座の間の境界を、Pcタンパクの結合の有無を以て明瞭に示している。そして、Fab7領域は、Pcタンパクが結合している領域としない領域の境界を構成している。このことは、ポリコム群遺伝子産物が遺伝子座境界の形成に寄与する可能性を示した。そして、機能的にもFab7領域はふたつのエンハンサーの活性を分離させる遺伝子座境界 (insulator) としての活性を有することが最近示された。また、ショウジョウバエのgypsyレトロポゾンの遺伝子座境界 (insulator) の機能を維持するために必要な遺伝子産物のひとつであるmdg4のミュータントは、トライソックス群に類似した表現型を呈し、遺伝的にも相互作用することが示された [8]。トライソックス群遺伝子産物は、この遺伝子座境界の維持に拮抗的に作用し、ポリコム群は逆にその安定化に寄与することが示された。すなわち、ポリコム複合体はPREを介して、遺伝子座境界の維持または安定化にも寄与することが示された。

VII. 脊椎動物ポリコム群遺伝子産物の前後軸形成過程における機能発現機序

現在までに、脊椎動物ポリコム群として、M33, *Rae-28*, *Eed*, *bmi-1*, *mel-18*, *ENX-1* が、それぞれ*Pc*, *ph*, *Esc*, *psc*, *E(z)* のホモログとして単離されている。このうち、*ENX-1*を除く全てにおいて機能欠失に基づく表現型が明らかにされている。驚いたことに、いずれにおいてもショウジョウバエで見られたのと類似した後方化が、脊椎骨において顕著に観察された。さらに、このような後方化は、*Hox* 遺伝子発現の前方境界の前方へのシフトと強く結びついていたことから、脊椎動物ポリコム群遺伝子産物は、ショウジョウバエ・ポリコム群遺伝子産物同様に *Hox* 発現ドメインの前方境界の維持に寄与することが示唆された。また、*mel-18/bmi-1* 二重欠損マウスでは胎生8.5日胚までは *HoxB6* の発現ドメインは後方に限局しているが、胎生9.5日胚では前脳部にまで発現の前方境界は押し上げられることが明らかとなった (赤坂, 古関 投稿中)。すなわち、脊椎動物においてもポリコム群遺伝子産物は、*Hox* 遺伝子発現ドメインの樹立には必須ではないが、その後の維持に必要であることが示された。つまり、脊椎動物のポリコム群遺伝子産物は構造のみならず機能的にもショウジョウバエ・ポリコム群遺伝子産物に相同であることが示された。また、哺乳類の培養細胞を用いた生化学的な解析は、*Bmi-1*, *M33*, *Rae-28* 遺伝子産物は核内でタンパク複合体を構成していることを明らかにし、そのようなタンパク複合体は核内で数十個の巨大なスポットとして点在していることが共焦点顕微鏡を用いた免疫染色により明らかにされた。おそらく、*Hox* 遺伝子クラスターは、ポリコム複合体により構成される核内構造に巻き込まれることにより、転写が抑制された状態が維持され続けると想像される。

おもしろいことに、*Eed* (*Embryonic ectoderm defect*) の強いアリのホモ接合体では、*Hox* 遺伝子発現が最初に観察されるステージである原始索条期にすでに前後軸の異常を呈する。原始索条の後方部分でのみ発現する分子マーカーが前方部分でも発現し、結果として node が形成されず正

常な原腸陥入がおこらなくなる。ところが、*Eed*の強いアリのヘテロ接合体と弱いアリのホモ接合体では、原腸陥入は正常におこるものの脊椎骨や神経管において後方化がおこる。これらの結果は、*Eed*は*Hox*遺伝子発現コントロールの最も早い時期に作用するポリコーン群遺伝子産物であることを示唆している。ショウジョウバエにおいても、*Eed*のホモログである*esc*は、*Gap*タンパクによる転写抑制がポリコーン群遺伝子産物によって置き変わる際に、最初にPREに結合するタンパクであると考えられている。*Eed*タンパクの核内における分布は、他のポリコーン群遺伝子産物と異なり、核内に均一に存在している。しかしながら、少なくともENX-1とはタンパク複合体を構成していることから、ポリコーン複合体とも結合する能力を持っていると考えられる。これらの実験事実を統一的に考えると、*Eed*タンパクがPREに最初に結合し、その複合体が核内の巨大なポリコーン複合体に会合し結合することにより、PREはその複合体へと導入されてヘテロクロマチン化することにより、PRE近傍の転写が抑制された状態は安定に維持され続けると考えられる。

VIII. 脊椎動物ポリコーン群遺伝子産物の細胞増殖における機能

脊椎動物のポリコーン群ミュータントでは、前後軸形成の異常に加えてリンパ球増殖の異常が共通した表現型として観察された。このことは、ポリコーン群遺伝子産物の構成する複合体は、リンパ球増殖の過程でも重要な役割を果たすことを示唆している。このようなリンパ球増殖異常の分子的基盤は、*mel-18*欠損マウスにおいて系統的に解析された。*mel-18*欠損マウスの骨髄においては、プロB細胞数は野生型の約30%にまたプレB細胞数は5%にまで減少しており、そこではS期の細胞の頻度が野生型に比べ50%以下になっていた。IL-7反応性リンフォイドコロニーの増殖速度を半固形培地中で調べると血清存在下でも明らかに低下しており、無血清培養系では*mel-18*欠損マウスの骨髄からリンフォイドコロニー形成は全く見られなかった。すなわち、IL-7に依存したプロ

またはプレB細胞の増殖が*mel-18*欠損マウスでは障害されていることが示された。同様な異常が胸腺においても見られたが、面白いことにIL-7に依存した骨髄芽球系コロニーの増殖は全く障害されていないことから、リンパ球系が特異的に障害されていることが明らかとなった。*mel-18*欠損マウスの胸腺細胞をIL-7で刺激後、シグナル伝達分子のひとつであるSTAT5の活性化を調べると野生型と同様に活性化されていたことから、少なくとも増殖シグナルは核内へ伝達されているにもかかわらず増殖反応が引き起こされないことが示された。一方、増殖に関連した分子であるRbファミリータンパク群の顕著な減少が見られた。これらの事実は、*Mel-18*タンパクを含むポリコーン複合体が細胞増殖のための核内の機構と密接に結び付いていることを示唆している。また、*mel-18*欠損マウスの胸腺において細胞死が著しく亢進していたことから、細胞死の亢進が増殖の障害のひとつの原因と考えられた。*mel-18/bmi-1*二重欠損マウスが、胎生9.5日目に死亡する際にも胚全体で強く細胞死が亢進していることから、ポリコーン複合体は細胞死の抑制に重要な役割を果たすことが示されつつある。このような考え方は、*bmi-1*を過剰発現するマウスではB細胞リンホーマが頻発する事実とも矛盾しない。すなわち、ポリコーン群遺伝子産物は、細胞死を抑制することによりがん遺伝子としても作用しうると考えられる。

さらに、脊椎動物トライソラクス群であるM11タンパクは*Hox*遺伝子群の転写コントロールに寄与しているのみならず、白血病遺伝子のひとつとして同定されている。すなわち、ポリコーン群とトライソラクス群とは、前後軸形成の過程においてホメオボックス遺伝子座を共通の標的とするのみならず、細胞増殖や細胞死抑制の過程においても作用点を共有している可能性がある。

IX. おわりに；脊椎動物のPREはどのように機能するか？

脊椎動物のポリコーン群遺伝子産物の機能が、よく保存されていることは、脊椎動物においても、ポリコーン複合体はショウジョウバエで見られた

PREのような領域を介して作用すると考えられる。最近、ゲノム刷り込み (Genomic Imprinting) を受ける領域である *Igf2/H19* 遺伝子座において Imprinting Center として同定されたゲノム領域は、ショウジョウバエにおいて PRE として作用することが示された。このことは、ゲノム刷り込みの維持にポリコーン群遺伝子産物が寄与することを初めて示した例であるだけでなく、脊椎動物においても他の様々な染色体の高次構造を介した転写制御メカニズムにポリコーン群が寄与する可能性を示した極めて重要な発見であると思われる。今後、X 染色体の不活性化、対立遺伝子座排除、様々な遺伝子複合体の転写制御などの様々な epigenetic な転写制御の分子メカニズムを理解していく上でポリコーン群は重要な位置付けにあると考えられる。また、ポリコーン群は発がん過程においても重要な役割を果たすことが明らかになってきているが、そこでの機能発現機序はまだほとんどわかっていない。がん研究においても、ひとつの重要な分野を形成していくと考えている。

文 献

- 1) McGinnis W, Krumlauf R. Homeobox genes and axial patterning. *Cell* 1992 ; 68 : 283-302.
- 2) Kennison JA, Tamkun JW. Dosage-dependent modifiers of polycomb and antennapedia mutations in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 8136-40.
- 3) Busturia A, Bienz M. Silencers in abdominal-B, a homeotic *Drosophila* gene. *EMBO J* 1993 ; 12 : 1415-25.
- 4) Orlando V, Paro R. Mapping Polycomb-repressed domains in the bithorax complex using in vivo formaldehyde cross-linked chromatin. *Cell* 1993 ; 75 : 1187-98.
- 5) Zink d, Paro R. *Drosophila*. Polycomb-group regulated chromatin inhibits the accessibility of a trans-activator to its target DNA. *EMBO J* 1995 ; 14 : 5660-71.
- 6) Cavalli G, Paro R. The *Drosophila* Fab-7 chromosomal element conveys epigenetic inheritance during mitosis and meiosis. *Cell* 1998 ; 93 : 505-18.
- 7) Pal-Bhadra M, Bhadra U, Birchler JA. Cosuppression in *Drosophila* : gene silencing of Alcohol dehydrogenase by white-Adh transgens in Polycomb. *Cell* 1997 ; 90 : 479-90.
- 8) Gerasimova TI, Corces VG. Polycomb and trithorax group proteins mediate the function of a chromatin insulator. *Cell* 1998 ; 92 : 511-21.