古細菌と真正細菌を共通に制御する転写因子群, FFRP (饗宴・飢餓・制御タンパク質)

鈴木 理

生命が生命として機能するためには、環境変化にตอบสนองして“変わる”能力が重要であり、その根底に、使用する遺伝子の選択、すなわち転写制御がある。FFRP (Feast/Famine Regulatory Protein) は、古細菌と真正細菌が系統的に共有する、唯一の転写因子群である^(1,2)。“最初の細胞”(コモノート)は、まず、古細菌と真正細菌に分化したとされるから、両者が共有するFFRPは、すでにコモノート内に存在したはずである。FFRPの転写制御機構を解明することにより、今や多様に变化した転写制御機構の原型が明らかになると期待される。

古細菌においてFFRPは最大の転写因子グループを形成している。好熱性古細菌 *Thermoplasma volcanium* (最適生育温度 60°C) は 6 種、超好熱性古細菌 *Pyrococcus* sp. OT3 (最適生育温度 100°C) は 14 種の FFRP をもつ。この事実筆者らが気づいた数年前の時点では、これらの生物学的機能はほとんどわかっておらず、唯一、真正細菌の FFRP である Lrp (Leucine-responsive Regulatory Protein) の機能だけが知られていた^(3,4)。真正細菌を代表する大腸菌は 3 種の FFRP (Lrp, AsnC, YbaO) をもつ。Lrp は、アミノ酸の一つ、ロイシンの濃

度を感知しながら、独立栄養的代謝を活性化し従属栄養的代謝を抑制する。この結果、ロイシン濃度が高いと、大腸菌は移動を停止し、細胞膜を介して栄養を取り込んで増殖を開始し、その感染性は弱まる。この機構を Calvo と Mathews は“Feast (饗宴)-Famine (飢餓)”制御と要約した⁽³⁾。Lrp の分子数は増殖のフェーズや培地の栄養価に依存して変動するが、被制御下にある多数の遺伝子に対応して細胞あたり 1,000 のオーダーに達し⁽⁵⁾、*lac* リプレッサー四量体が大腸菌細胞あたり 10 個程度しか存在しない事実と好対照をなす。

Calvo と Mathews の総説にならない、Lrp ホモログを総括して Feast (饗宴)-Famine (飢餓)・制御タンパク質 (FFRP) と呼ぶことを筆者らが提案した時点では^(1,2,6)、古細菌において FFRP がどのような制御を行っているのかわかっていただけではなかった。ところが最近になって、古細菌においても FFRP は本当に饗宴-飢餓・制御を行なっていることが明らかになってきたのである。

FL11 による DNA 認識機構

FFRP の基本構造単位は二量体である (図 1)。各 FFRP は N 末端側の DNA 結合ドメインと C 末端側の

Feast/Famine Regulatory Proteins (FFRPs): Transcription Regulators Shared by Archaea and Eubacteria
Masashi SUZUKI, 産業技術総合研究所

図1 ■ FL11 二量体と標的 DNA の共結晶構造

各単量体のループ(緑)と DNA 5 塩基対(赤)の直接的な相互作用と、DNA 中央の T:A 3 塩基対のプロペラ・ツイストが相互作用の特異性を担う。FL11 は N 末端側の DNA 結合ドメイン (図で左, “カニのはさみ”) と C 末端側の会合ドメイン (図で右, “カニの甲羅”) から構成される。ループの外から DNA リン酸基に結合する 3 残基を示す。

会合ドメインからなり、2つの会合ドメインが単一のβバレルを形成して二量体を構築する。 *Pyrococcus* sp. OT3 の FFRP の一つ、FL11 (pot0434017) は 13 塩基配列 **TGAAAWWTTTCA** (W は T もしくは A) に結合する⁽⁷⁾。FL11 二量体と **TGAAAWWTTTCA** 配列を含む 17 塩基対 DNA を共結晶化したところ (図1)⁽⁸⁾、各 DNA 結合ドメイン内のαヘリックス間に形成されるループ部が **TGAAA/TTTCA** 部位の塩基に結合していた。中央の **WWW** (図では **ATT**) 部位を中心に DNA は FL11 を内側にして 50° ほど湾曲し、両端での FL11 との相互作用を可能としている。WWW は FL11 に直接は接触しないが、水素結合を 2 本しかもたない A-T 塩基対の平面性が崩れプロペラ・ツイストすることが湾曲の主要因である。このため、水素結合を 3 本もつ G:C 対へと WWW を置換すると、FL11 の結合は著しく低下する⁽⁸⁾。大腸菌 Lrp は同様の対称性をもつ **AGAAT-WWWATTCT** 配列に結合し⁽⁹⁾、これ以外の多くの FFRP の結合特異性も WWW を中心にはさむ相補的 5 塩基対として総括することが可能である⁽¹⁰⁾。

FL11 がリプレッサーとして転写を抑制することは、*fl11* プロモーターからの *in vitro* の転写実験により示された⁽⁸⁾。このプロモーターの TATA ボックス下流には FL11 二量体の結合部位が 2 つ配置されている。もともと FL11 の結合特異性はこのプロモーターを用いたフットプリント実験 (タンパク質の結合により酵素による DNA 分解が阻害されることをもとに結合部位を特定する) から明らかになった⁽⁷⁾。ただし、TATA ボックスの

すぐ上流に結合して TATA 結合タンパク質 (TBP) をリクルートして活性化因子として機能する古細菌 FFRP もあり^(1,2)、結合する位置により同一の FFRP が 2 つの機能を使い分ける可能性も残されている。大腸菌の Lrp も、リプレッサーとして、またシグマ因子と結合することにより活性化因子として機能することが知られている^(3,4)。

アミノ酸異化と ATP 合成の抑制

複合体結晶構造 (図1) の解析により、FL11 の理想結合配列が **TGAAAWWTTTCA** である理由が明らかになった。同様の配列をもつプロモーター数種を使ってフットプリント実験を行なったところ、理想配列との違いが 0~3 塩基にとどまる配列には FL11 二量体が実際に結合することが確認された。4 塩基の違いをもつ配列には条件しだいで結合するようである。

筆者らは *Pyrococcus* sp. OT3 や *T. volcanium* のゲノム配列を解析して、転写単位 (独立した遺伝子およびオペロン) を正確に同定する方法を開発した^(11~13)。転写や翻訳のシグナルとともにコード領域での塩基の組み合わせを解析することにより、ゲノム中に存在するプロモーター一式 (OT3 の場合 1,025 個) を網羅的に同定したのである。こうして、TATA ボックスに重なる位置から下流側、最初の遺伝子内の 100 塩基までに 0~3 塩基ミスマッチ配列をもつ FL11 抑制型プロモーターが 218 個同定された。これは全転写ユニットの 21% に達する。

その内訳はATP合成関連が最も多く、膜輸送やDNA合成関連がこれに続いていた⁽⁸⁾。

Pyrococcus sp. OT3 は沖縄海溝の熱水チムニーで採取された⁽¹⁴⁾。一般に、*Pyrococcus* 属古細菌は糖をほとんど分解せず、海底に降り注ぐ魚などの死骸に含まれるタンパク質を栄養源とする。嫌気的環境下でのATP合成の仕組みは完全に解明されたわけではないが、アミノ酸を分解する過程でフェレドキシンを還元し、その還元力を使ってNAD(P)Hデヒドロゲナーゼを機能させてプロトン細胞外へと排出し、外から流入するプロトンの流れで H^+ ATP合成酵素を駆動してATPを合成すると考えられている^(15,16)。FL11抑制型プロモーターの解析から、NAD(P)Hデヒドロゲナーゼや H^+ ATP合成分解酵素の生合成のみならず、アミノ酸分解過程全般をFL11は制御すると考えられる。アミノ酸分解物をもとに、TCAサイクルを逆に回して物質を生産する異化経路をもFL11は制御する。リプレッサーであるFL11の細胞内濃度が高まり、これらの経路がすべて遮断されれば、*Pyrococcus* はもはや増殖することはできず、“休眠”状態に入るであろう。

Pyrococcus の饗宴-飢餓制御

Pyrococcus の場合、増殖（饗宴）するか休眠（飢餓）するかは、リジンの濃度で決まる。mMレベルのリジン存在下で、FL11二量体4つが会合し八量体を形成しはじめる。二量体状態でも *fl11* 遺伝子の転写は抑制されるが、1~2 mM リジン存在下では、*fl11* プロモーター内の2つの13塩基対（約60塩基離れる）を中心として、その中間の転写開始点や翻訳開始点やその上流のTATAボックスを含む約120塩基対がFL11八量体に覆われる（フットプリント実験の結論）⁽⁸⁾。FL11八量体のまわりを100塩基以上のDNAが取り巻く電子顕微鏡像も得られていて、結晶構造に基づくモデルによく対応する（図2-C, D）。同様の八量体結合部位はリジン合成オペロンのプロモーターにも見つかった⁽¹⁷⁾。リジン存在下では *fl11* 遺伝子やリジン合成酵素の転写は完全に抑制されるであろう。

結局、二状態間の遷移が考えられる（図3）。すなわち、リジンが豊富な富栄養状態（饗宴モード）ではFL11の合成は停止し、数少ないFL11分子は八量体を形成して

図2 ■ FL11 二量体の高次会合構造

(A), (B) FL11 二量体6つを右巻き一周とするシリンダー。DNA非存在下に形成された結晶中の構造で、結晶の端から他端まで2 nmにわたってシリンダーは続く。(C), (D) 電子顕微鏡像やフットプリント実験に合致するように、図1の結晶構造4コピーを4回対称に組み合わせたモデル。(A)~(D)ともにスケールは同じ。

図3 ■ FL11 による饗宴-飢餓・制御

少数の八量体型プロモーターに特異的に結合する。他の大多数の遺伝子の転写は抑制されない。一方、リジンが少ない貧栄養状態（飢餓モード）では、*flh1* の転写抑制が弱まって FL11 分子が増え、二量体に解離した FL11 が多くのプロモーターに結合して転写を抑制する。こうして、Lrp に次ぐ第二の饗宴-飢餓・制御の根幹が明らかになった。FL11 と Lrp の共通項から考えて、モノト内で機能していたのは、代謝全体を制御する“マスター転写因子”だった可能性が高い。

Pyrococcus sp. OT3 のゲノム配列を DNA 複製開始点を 12 時とする時計で表示すると⁽¹⁸⁾、1 時半付近に転写・翻訳関連遺伝子が集中し、反対側の 7 時とその両脇、5 時と 9 時半に FL11 結合配列が集中する領域がある。DNA 非存在下で得られた結晶中では、FL11 二量体 6 つを一巻きとするシリンダー型高次会合体（図 2-A, B）が 2 mm にわたって形成された⁽⁶⁾。何かのショックにより FL11 が高濃度で誘導されれば、このようなシリンダーがゲノム中、7 時付近で形成されはじめ、1 時半へと重合が進む可能性がある。進行の途中で 3 時半付近に集中する ATP 合成関連遺伝子の転写が停止した後、3 時近辺に位置する *flh1* の転写が止まり、最終的には 1 時半に達してすべての転写、翻訳が停止して耐久モードに入るだろう。このようにゲノム配列中の各遺伝子の配置は饗宴-飢餓・制御と無関係ではない。

リガンドとの相互作用を規定するコード

リジンが FL11 のリガンドである事実は偶然の発見で

リジン存在下の饗宴モードでは FL11 は八量体を形成し、八量体型結合サイトをもつ少数の転写ユニットに結合し、*flh1* 遺伝子やリジン合成オペロンの転写を抑制する。*flh1* の転写が抑制されるため、FL11 分子の数は少なく、他の大多数の遺伝子の転写は抑制されない。リジン非存在下の飢餓モードでは、FL11 八量体は解離して二量体となり、*flh1* 遺伝子の転写抑制は低下し、増加した FL11 二量体は他の遺伝子群の転写を抑制する。増殖静止期の *Pyrococcus* 細胞中には数千から万の FL11 が存在する。コバルト色の丸は DNA に結合した FL11 二量体、黒丸は結合していない FL11 二量体。丸 4 つのかたまりは FL11 八量体。

はなく、*Pyrococcus* sp. OT3 の別の FFRP である DM1 (pot1216151) とリガンドの共結晶構造の解析から得られた結果に基づいて予想されたものだった⁽¹⁷⁾。DM1 は大腸菌で発現させて結晶化した時点で、大腸菌細胞から取り込んだイソロイシンと結合して八量体となっていたのだが、イソロイシンの存在は当初、明らかではなかった⁽¹⁹⁾。精製法を変えたりアミノ酸を添加したりすると DM1 の会合状態が変わることに気づき⁽²⁰⁾、結局、結晶にセレンメチオニンを浸透させてイソロイシンを置換し、セレン原子からの異常分散を使って構造を決定、この位相を使ってイソロイシン複合体の結晶構造をも決定した⁽¹⁷⁾。溶液中、イソロイシンは DM1 の八量体への会合を安定化するが、メチオニンは時に二量体へと不安定化する。リガンドとの複合体は動的な平衡状態にあり、メチオニンの場合、結合速度とともに解離速度が速いためである。

共結晶構造中、リガンドはどちらも DM1 二量体間の同じ位置にはさまれていた（図 4）。イソロイシンの側鎖は疎水性のポケットに安定に収まっていたが（図 4-A）、より長いメチオニン側鎖は不自然に折りたたまれていた（図 4-B）、これが速い解離の原因である。どちらの場合も、DM1 二量体 A（図 4-緑色）のアスパラギン酸残基がリガンド N 末端に、また二量体 B（図 4-朱色）のセリンやスレオニン残基がリガンド C 末端に結合していた。こういったアスパラギン酸残基やセリン/スレオニン残基をもつ FFRP はアミノ酸をリガンドとする可能性が高く、そうでないものはリガンドがアミノ酸である可能性は低い。

図4 ■ 結晶中の DM1 とリガンド、イソロイシン(左)およびセレン・メチオニン(右)との相互作用

リガンドは2つの DM1 二量体にはさまれている、2つの DM1 二量体を緑と朱色で区別。左ではリガンド N, C 端との相互作用、右ではリガンド側鎖を取り巻く残基を示す。小文字 (たとえば y) は主鎖との相互作用 (g36 との2つの作用は赤線)、矢印は水素結合、点線はイオン結合を示す。

FL11 や *Pyrococcus* sp. OT3 のもう一つの FFRP, FL4 (pot1613368) はこの基準を満たす。FL11 のリガンド結合ポケットを構成する位置に酸性アミノ酸残基が多いことから、リガンドはリジンあるいはアルギニンと予想され、実験の結果、リジンと確認された。アルギニンの効果はずっと弱く、生理的濃度では影響が少ない。弱いアルギニンとの相互作用については次項でさらに議論する。FL4 のリガンドは親水性と予想され、結局、グルタミン酸であることが確認された。他の多数の古細菌 FFRP や Lrp をはじめとする真正細菌 FFRP のリガンドとの作用も同様に説明することができた⁽¹⁷⁾。したがって、FFRP とリガンドの作用の原理は古細菌、真正細菌に共通である。

FFRP と半長体 FFRP の相互作用

イソロイシンやメチオニンよりは弱いものの、アルギニンもまた DM1 の会合に影響する⁽²⁰⁾。この理由は、当初、よく説明できなかった。ポケット内に相互作用しそうな極性基が見つからなかったが、ポケットを構成するイソロイシン残基 (図 4-B, I75) が DM1 の C 末端であることに気づいた。C α まわりのわずかな回転により、側鎖に代わって末端のカルボキシル基がリガンドに接近できる。このようにアルギニンは DM1 や FL11 に個別に作用するだけでなく、DM1 二量体2つと FL11 二量体2つが形成するヘテロ八量体を安定化することが明らかになった。両二量体はアミノ酸非存在下でも相互作用し、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニンもその形成をやや安定化するが、リジンは有意の効果を示さなかった。

DM1 は、デミ (半長体) FFRP の一種、すなわち FL11 や Lrp といった通常の FFRP の C 末端側会合ドメインのみに相当し、DNA 結合ドメインをもたず、その機能は長く不明だった。fl11 プロモーターへのフットプリ

ント実験から、ヘテロ八量体内で FL11 二量体と DM1 二量体が交互に配置することが結論された。プロモーター内の2つの FL11 二量体結合部位は協同的に認識されるが、その中間部分には DNA 結合ドメインのない DM1 が面し、DNA 分解酵素から十分にプロテクトされない。

細胞内の FL11 濃度は饑餓・制御の“要”である。他のアミノ酸は欠乏していないのにリジン濃度が低いときに、間違っって休眠モードに移行してしまったら大変である。そこで、*Pyrococcus* は栄養の第二の指標としてアルギニン濃度を使うのだろう。アルギニン濃度が高ければ、FL11 と DM1 のヘテロ八量体が形成され、FL11 ホモ八量体の代わりに fl11 プロモーターに結合して転写を抑制することができる。

FFRP による転写制御の多様化

ナポリ沖の海底火山から採取された *T. volcanium* は、好気環境下にも嫌気環境下にも生育する好熱性古細菌である。ゲノム配列の決定⁽¹³⁾とプロテオミクス解析⁽²¹⁾により、両環境に対応する2系統の ATP 合成経路が存在し、この経路や活性酸素除去に関与する酵素の転写が環境適応的に制御されることを明らかにしてきた。*T. volcanium* がもつ6種の FFRP のうち、TvFL1 (TVG0368274) の mRNA は好気環境下で増加する。一方、TvFL5 (TVG1409444) の発現は嫌気環境下で増加し、半長体 TvDM (TVG0307586) は恒常的に発現している。精製した TvFL1 は八量体を形成しているが、硫化ナトリウムを加えて溶液中の酸素濃度を下げると、四量体を経て二量体へと解離する。二量体間に形成されるはずのリガンド結合部位 (図 4) の両側にはヒスチジンやシステインが多く配置されており、各二量体がそれぞれ鉄原子をキレートし、鉄2原子間に酸素分子がトラップされて会合度が上昇すると考えるとつじつまがあう。

リジン存在下で会合度が上昇する TvFL3 (TVG 1179749) も存在するが、細胞内濃度は高くないようである。

大腸菌がもつもう一つの FFRP, AsnC (アスパラギン合成遺伝子 C 産物) はアスパラギン合成オペロンの反対側に位置し、このオペロンを制御する⁽²²⁾。複製開始点 *oriC* はこのオペロンの内にあり、AsnC は *oriC* に最も近く配置された遺伝子の産物として注目されたこともある。アスパラギンとの相互作用が疑われてきたが、アスパラギンは大腸菌 AsnC の会合状態を変えない⁽²³⁾。大腸菌 AsnC の結晶化に際して添加されたアスパラギンは、本来のリガンド結合位置付近に見つかったものの、水分子に取り囲まれ、AsnC との相互作用は弱い。アミノ産結合型 FFRP に期待されるアスパラギン酸残基がセリン残基に置換されているためであろう。多剤耐性などで問題となっている緑膿菌は 8 種の FFRP をもち、この数は真正細菌中、最多である。シグナル伝達物質と予想される色素群の生合成 (アミノ酸異化とカップル) の制御や色素との相互作用を介して、クオラムセンシングなどの細胞間コミュニケーションに FFRP が関与していることが明らかになりつつある。

この他、Agrobacter 菌のプロリン分解に関与する PutR など⁽²⁴⁾、多くの FFRP が転写制御に関与するらしいことが知られているが、必ずしも完全ではない記述が多く、今後、これら転写機構の統一的かつ横断的な理解を通して、饗宴-飢餓にはじまった FFRP による転写制御の変遷が明らかになるだろう。

転写因子リン酸化の起源

古細菌の FFRP は、真正細菌の FFRP との比較から、コモノートの性格、さらには転写制御の起源を解明するための重要なヒントを提供するとともに、真核生物における転写調節機構の起源を解明するための鍵をも握っている。Pyrococcus sp. OT3 細胞からタンパク質を抽出後、2 次元電気泳動し、抗体を使って FL11 を同定すると、分子量が同じながら等電点が異なる数個のスポットが同定された。T. volcanium のプロテオミクス解析でも、多くのタンパク質が等電点が異なる一連のスポットへと展開された⁽²¹⁾。こういった修飾の説明の一つはセリン/スレオニン残基の多重リン酸化である。

Thermoplasma 細胞から TvFL3 を抽出し、TOF-MS 解析の結果、8 個所のセリン、スレオニン残基のリン酸化が明らかになった (図 5, 最下段)⁽⁸⁾。8 個所はすべて DNA 結合ドメイン内にあり、会合ドメインはリン酸化されていない。うち 2 つは DNA 認識ループ内にあり、FL11 の対応残基は共結晶中 (図 1) で塩基に結合していた。その 1 つは FL11 でも保存されていて、このスレオニン側鎖の OH は DNA リン酸基に結合していた (図 5, コバルト色の丸)。8 つの他の 1 つは FL11 で DNA リン酸基に結合しているアルギニン (図 5, コバルト色の丸) の位置に相当した。したがって、リン酸化は標的 DNA との結合を弱めると予想される。

一般に、FFRP の DNA 認識ループの 4 残基位置には Ser/Thr と Pro が交互に配置されて Ser/Thr-Pro-Ser/Thr-Pro のフェーズを形成する傾向がある (図 5, 薄コバルト色)。4 位置が他のアミノ酸残基へと置換されることにより固有の DNA 標的を識別するわけだが、この

FL11	L	R	E	I	S	K	I	T	G	L	A	E	S	T	I	H	E	R	I	R	K	L	R	E	
FL10	F	T	E	I	A	K	K	L	G	I	S	E	T	A	V	R	K	R	V	K	A	L	E	E	
Lrp	N	V	E	L	S	K	R	V	G	L	S	P	T	P	C	L	E	R	V	R	R	L	E	R	
AsnC	Y	A	E	L	A	K	Q	F	G	V	S	P	G	T	I	H	V	R	V	E	K	M	K	Q	
PaFL6	N	V	Q	L	A	E	E	I	G	L	S	P	S	P	C	L	R	R	V	R	L	L	E	E	
PaFL5	N	Q	E	L	A	E	R	I	G	L	S	P	S	P	C	S	R	R	V	K	Q	L	E	D	
PaFL8	F	T	E	L	G	E	R	V	G	L	S	T	T	P	C	T	E	R	V	R	R	L	E	R	
PaFL3	W	R	D	L	A	Q	K	V	G	L	S	L	T	P	T	L	R	R	V	R	R	L	E	E	
PaFL2	N	Q	D	L	A	E	K	V	S	L	S	P	S	A	C	L	R	R	L	R	L	L	E	S	
PaFL1	T	A	E	I	A	E	R	I	G	L	S	Q	S	P	C	W	R	R	I	Q	R	L	K	E	
TvFL5	N	A	E	I	A	K	A	L	N	T	S	E	A	T	V	R	R	R	I	N	E	L	V	K	
TvFL4	Y	E	E	I	A	K	M	T	G	K	S	L	W	T	I	R	D	R	I	L	A	L	K	K	
TvFL3	N	T	E	I	A	K	V	L	N	V	S	E	G	T	V	R	K	R	I	K	K	M	I	D	
リン酸化	S	N	T	E	I	A	K	V	L	N	V	S	E	G	T	V	R	K	R	I	K	K	M	I	D

図 5 ■ FFRP の DNA 認識ループ付近のアミノ酸配列

認識ループに形成された Ser/Thr-Pro-Ser/Thr-Pro のフェーズを薄コバルト色で示す。TvFL3 においてリン酸化されるセリン、スレオニンを濃コバルト色で示す (最下段)。これ以外に 4 残基がリン酸化されるが、いずれも DNA 結合ドメイン内。TvFL3 のリン酸化位置に対応する FL11 の残基のうち DNA の塩基に結合する 2 つをコバルト色の丸で示す。Ser/Thr-Pro-Ser/Thr-Pro のフェーズに対応する FL11 の 4 残基、AEST はいずれも DNA 塩基に結合する。

フェーズは真核生物転写因子のリン酸化部位に多く存在する Ser/Thr-Pro モティーフに類似する^(25, 26)。真核生物界において頻繁に見られるセリン/スレオニンのリン酸化による転写調節の起源は、こうして古細菌界に求められる模様である。

古細菌にも真正細菌にも FFRP は存在する。これらの細胞内共生によって誕生したとされる真核生物には FFRP は存在するのだろうか？ 存在したとしても同定は簡単ではない。単一のオーソログではなく非オーソログなパラログの集合体であることから、一般に FFRP どうしのアミノ酸配列類似度は低く、一致度は 30% を切っている。それでも、同じ二次構造を同じ順序でもち、ほとんど同じ三次構造を FFRP は共有している。少しばかり姿を変えていたら（たとえば、余分なドメインをもっていたなら）、同定は格段に難しくなる。

遺伝子重複により、“自然”は転写因子をコピーするとともに、転写調節の機構全体を複製、改変してきた。FL11 は自分自身や非アミノ酸結合型の FL10 (pot0377090) など 5 種の FFRP の遺伝子を制御する他、Phr といった他のタイプの転写因子の遺伝子をも制御する“マスター転写因子”である。ある意味で、多細胞生物の体制を支配するホメオタンパク質に似ているところがある。転写因子間や転写システム間の類似をもとに、転写制御機構がプロトタイプである代謝制御から発展し、やがて空間（たとえば多細胞体制）や時間（概日周期といった）をも制御するに至った過程を明らかにすることこそは、我々に課せられた使命である。

文献

- 1) K. Yokoyama, S. A. Ishijima, L. Clowney, H. Koike, H. Aramaki, C. Tanaka, K. Makino & M. Suzuki: *FEMS Microbiol. Rev.*, **30**, 89 (2006).
- 2) M. Suzuki: *Proc. Jpn. Acad.*, **79B**, 274 (2003).
- 3) J. M. Calvo & R. G. Matthews: *Microbiol. Rev.*, **58**, 66 (1994).
- 4) R. Wagner: "Transcription Regulation in Prokaryotes", Oxford Univ. Press, Oxford, 2000, p. 282.
- 5) D. S. Willins, C. W. Ryan, J. V. Platko & J. M. Calvo: *J. Biol. Chem.*, **266**, 10768 (1991).
- 6) H. Koike, S. A. Ishijima, L. Clowney & M. Suzuki: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 2840 (2004).
- 7) K. Yokoyama, S. Ebihara, T. Kikuchi & M. Suzuki: *Proc. Jpn. Acad.*, **81B**, 64 (2005).
- 8) K. Yokoyama, H. Koike, S. A. Ishijima, T. Kawashima & M. Suzuki: in preparation.
- 9) Y. Cui, Q. Wang, G. D. Storomo & J. M. Calvo: *J. Bacteriol.*, **177**, 872 (1995).
- 10) M. Suzuki: *Proc. Jpn. Acad.*, **79B**, 213 (2003).
- 11) N. Amano, K. Tsuji & M. Suzuki: *Proc. Jpn. Acad.*, **B79**, 131 (2003).
- 12) N. Amano, K. Tsuji, S. Ebihara & M. Suzuki: *Proc. Jpn.*

Acad., **B79**, 163 (2003).

- 13) T. Kawashima *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 14257 (2000).
- 14) J. M. González, Y. Masuchi, F. T. Robb, J. W. Ammerman, D. L. Maeder, M. Yanagibayashi, J. Tamaoka & C. Kato: *Extremophiles*, **2**, 123 (1998).
- 15) R. Sapra, K. Bagramyan & W. W. Adams: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 7545 (2003).
- 16) K. Ma & W. W. Adams: *J. Bacteriol.*, **176**, 6509 (1994).
- 17) H. Okamura, H. Koike, K. Yokoyama, A. Shimiwasa, M. Kawasawa, T. Kawashima & M. Suzuki: in preparation.
- 18) H. Koike, N. Amano, M. Tateno, Y. Ohfuku, J. M. Sukow & M. Suzuki: *Proc. Jpn. Acad.*, **75B**, 37 (1999).
- 19) N. Kudo, M. D. Allen, H. Koike, Y. Katsuya & M. Suzuki: *Acta Crystallogr.*, **D57**, 469 (2001).
- 20) M. Sakuma, H. Koike & M. Suzuki: *Proc. Jpn. Acad.*, **81B**, 26 (2005).
- 21) T. Kawashima, K. Yokoyama, S. Higuchi & M. Suzuki: *Proc. Jpn. Acad.*, **81B**, 204 (2005).
- 22) R. Kölling & H. Lother: *J. Bacteriol.*, **164**, 310 (1985).
- 23) P. Thaw, S. E. Sedelnikova, T. Muranova, S. Wiese, S. Ayora, J. C. Alonso, A. B. Brinkman, J. Akerboom, J. van der Oost & J. B. Rafferty: *Nucleic Acids Res.*, **34**, 1439 (2006).
- 24) S. Jafri, S. Evoy, K. Cho, H. G. Craighead & S. C. Winans: *J. Mol. Biol.*, **288**, 811 (1999).
- 25) M. Suzuki: *J. Mol. Biol.*, **207**, 61 (1989).
- 26) M. Suzuki: *EMBO J.*, **8**, 797 (1989).

生物化学実験法52

レクチン研究法

山崎信行・八木史郎・小田達也・畠山智充・小川智久 編
A5判/149頁/本体価格 3,100円 (定価3,255円)

初学者からエキスパートまで広く網羅する！
レクチン研究者必携の書！！

【主要目次】 はじめに/Ⅰ. 緒論 レクチンとは/レクチン研究小史/Ⅱ. レクチンの精製法 レクチン抽出法/精製レクチンの調製法/Ⅲ. レクチン活性の測定法 細胞凝集活性/多糖あるいは糖複合体との沈降反応による活性測定/阻害糖によるレクチンの糖結合特異性の決定/その他の活性測定法/Ⅳ. レクチン-糖質間相互作用の定量的解析法 平衡透析法/紫外吸収スペクトル法/蛍光法/表面プラズモン共鳴法/カロリメトリー/動的光散乱法/核磁気共鳴 (NMR) /フロンタルアフィニティークロマトグラフィー/Ⅴ. 特異な生理活性を有するレクチンの機能解析法 細胞毒性を有するレクチン/溶血活性を有するレクチン/細胞幼若化活性を有するレクチン/サイトカイン放出を誘導するレクチン/アポトーシスとレクチン

学会出版センター