



図4 核内受容体PPARsによる転写制御機構(概念図)

リガンドが結合し、RXRと二量体を形成した PPARsは、PPAR応答領域(PPRE)に結合すると下流の標的遺伝子の発現を制御する。しかし通常DNAは、①ヒストンに巻きついてヌクレオソームを形成し、②ヌクレオソームの集合によってクロマチン構造が形成され、③その集合体によって

染色体が構築されている。このため、標的遺伝子やそのプロモーター付近のクロマチンは凝集しており、PPARsなどの転写因子との結合とそれに続く転写反応が起こりにくい。PPARsは、多くの因子と複合体を形成することで、DNAとヒストンとの結合をゆるめ(ヒストンのアセチル化)、ヌク

レオソームをスライドさせる(クロマチン再構築)という二つの現象によって、クロマチン構造を変化させ、標的遺伝子の転写を開始させると考えられている。

## PPARsによる転写制御

PPARsなどの核内受容体による標的遺伝子の転写活性は、核内受容体とリガンドの結合に依存する<sup>14)</sup>。リガンドによって活性化された核内受容体は、複数の転写共役活性化因子(コアクチベーター)と結合することで、転写活性化能力を獲得することが明らかにされている。最近では、これらの複合体が、プロモーター結合による転写のオン・オフのみならず、染色体の構造調節やヒストン蛋白の修飾という、染色体ゲノムに対するダイナミックな作用をもつことがわかってきた(図4)。残念なことに、PPARsについては、転写制御と染色体の構造調節の詳細を調べた報告は現時点ではない。ここでは、その他の核内受容体で得られた最先端の知見をもとに、PPARsによる転写制御機構について概説する。

### 転写制御における染色体構造の変化

通常、①DNAはヒストンに巻きついてヌクレオソームを形成し、②ヌクレオソームの集合によってクロマチン構造が形成され、③さらにその集合体によって染色体が構築されている(図4)。このときのクロマチンは凝集した状態(不活性化状態)が維持されており、DNAに対するあらゆる作用が停止している。このため、PPARsがDNA上のPPREを認識し標的遺伝子の転写を促進するには、クロマチン構造へのなんらかの修飾が必要とされる<sup>15)</sup>。

このクロマチン構造の修飾の一つが、PPARsに結合したコアクチベーター複合体によるヒストンアセチル化である。これに伴い、DNAとヒストンの結合が弱くなるといわれてい