

転写因子が複合体となって初めて見せる、DNA 結合特異性と転写制御活性

近藤寿人

私が京都産業大学に赴任してからの7年間は、発生の多様な制御プロセスを研究テーマとして掲げており、タンパク質動態研究所でのテーマもそれに沿ったものであった。これらの研究の基盤は、タンパク質としての転写因子による転写制御にあったが、それをあまり表立ずに研究を進めてきたので、この機会に、ハードコアの転写因子研究の一例を紹介したい。盟友である蒲池雄介氏（現 高知工業大学教授）との二人三脚の研究の歩みである。これから述べる、エンハンサーの制御から転写制御の実体を明らかにしてゆくという研究の歩みは、世界の同時代の研究の発展にも貢献したと思う。

δ -クリスタリン遺伝子は、眼の水晶体の発生が始まる早い時期から発現される、鳥類にはあるが哺乳類にはない遺伝子である。この遺伝子を活性化（転写させる）機構が明らかになれば、水晶体を発生させる最初のステップの制御が明らかになるだろうという期待を持って研究を始めた。私が1983年に発表した研究[1]では、このニワトリの遺伝子をマウスの細胞に導入（マイクロインジェクションによる）すると、水晶体特異的に発現されることを報告した。この遺伝子を導入されたマウスの様々な培養細胞の中で、水晶体細胞だけが δ -クリスタリンを強く発現した。その後、 δ -クリスタリン遺伝子の第3イントロンに水晶体特異性を決めるエンハンサーがあることを同定し[2]（用語解説 1）、そのエンハンサーの DNA 配列が、水晶体特異性を規定する領域と、非特異的にエンハンサー活性を上げる領域とに分別されること[3]、水晶体特異性を規定する領域は、DC5 と名付けた 50 塩基の配列にまで狭められ、DC5 の塩基配列に2つの転写因子が結合して初めてエンハンサーが活性化されること[4]を示した。ここまでは、紆余曲折は常につきものとは言え比較的堅実に研究を進めることができた。[惜しむらくは、論文[3]で、 δ -クリスタリンのエンハンサーの活性が、非特異的な SV40 エンハンサーの共導入(co-microinjection)によって競合されることから、エンハンサーの作用の共通因子（今でいう coactivators）の存在を予見し主張したのだが、時期尚早で、世には受け入れられなかった]。しかしいずれにせよ、これらは準備段階の作業である。目指していたのはその2つの転写因子は何であって、それらの結合によってどのようにして転写の活性化が起きるのかという課題である。

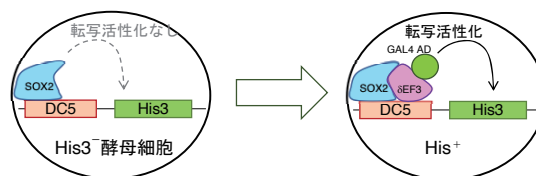
DC5 配列の5'側に結合する転写因子は、Southwestern 法（用語解説 2）でクローニングすることができた。その頃、哺乳類の雄の性決定をする SRY という転写因子と似た DNA 結合ドメインを持つ転写因子が遺伝子ファミリーを作ることが明らかになり、それらを SOX 因子群と呼ぶことになった。Mouse Molecular Genetics 学術集会で知り合った MRC の Robin Lovell-Badge がマウスの SOX 転写因子群（SOX ファミリー）の配列を分類していたので、それと比較すると、私たちが見つけた DC5 結合タンパク質がニワトリの SOX2 であることはすぐに

判った。彼と共著で発表した論文[5]は、SOX 転写因子が制御する遺伝子を具体的に、水晶体を例として初めて示したものであった。

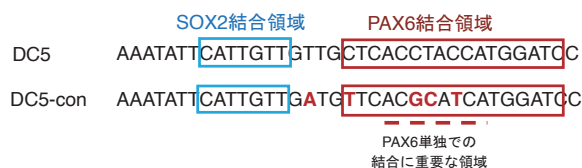
しかし、SOX2 の下流側に結合する転写因子（仮称 δ EF3: これは SOX2 を持つ水晶体核抽出液を用いた EMSA では確認できていた；用語解説 3）が何であるのかは、なかなか分からなかった。Southwestern 法の条件を変えるなど手を替え品を変えてみたが、なかなか捕まらない。この状況から、 δ EF3 は隣に SOX2 が結合しなければ DNA に結合しないのかもしれないと考え、酵母細胞に DC5 を制御配列として持つ His3 遺伝子を準備するとともに、その酵母細胞でニワトリ SOX2 を発現しておき、C-末端側に酵母で活性を持つ GAL4 の活性化ドメインが付加されるように仕組んだ cDNA ライブラリーをタンパク質として発現させる方法を使った（図 A）。これは当時、タンパク質複合体の構成成分をクローニングするために広く用いられていた two-hybrid 法（用語解説 4）に似ていたので、1.5 hybrid と研究室では呼んでいた。

この 1.5 hybrid 法は成功で、21 世紀を迎えた頃に δ EF3 が PAX6 であることが明らかになった[6]。つまり、SOX2 と PAX6 が複合体を作ってエンハンサーとしての DC5 を活性化し、その結果として δ -クリスタリン遺伝子を発現させるのである。ES 細胞やそのプロトタイプであるテラトカルシノーマ細胞で発現される Fgf4 遺伝子も、SOX2 単独ではなく SOX2 と POU5F1(OCT3, OCT4 とも呼ばれる)とが作る複合体によって活性化されることが明らかになっていた。さらに、当時発表されていた SOX 因子が関わる制御の data を分析して次の結論に至った。SOX ファミリーの転写因子単独ではエンハンサーや遺伝

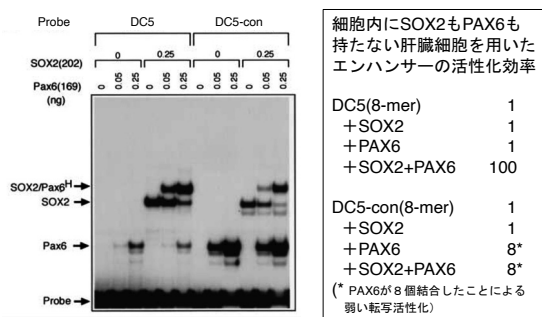
A 1.5 hybrid screeningによる、 δ EF3 = PAX6の同定



B DC5 と DC5-con (PAX6結合配列をconsensusに変更)の塩基配列の比較



C PAX6のDC5 への結合が SOX2との共結合に依存することを示すEMSAの結果。DC5-conの場合と比較した。



子を活性化することはなく、もう一つのパートナー因子との複合体を作って(パートナーが自己である場合は homodimer を形成して)初めて、転写制御能を発揮できる。また、組み合わせられるパートナー因子によって制御標的遺伝子が決まる(パートナー因子が PAX6 であれば、クリスタリン遺伝子など視覚系の遺伝子; パートナーが POU5F1 であれば Fgf 4 遺伝子など ES 細胞の特性に参与する遺伝子)。この制御標的遺伝子を選別する機構を、"SOX-partner code" と呼んで 2000 年に Trends in Genetics 誌に発表した[7]。このモデルは支持者を増やしてゆき、20 年を経た今でもよく引用されている。

δEF3 が PAX6 であるという結果は、2 重の驚きであった。第一に、PAX6 は眼の発生に不可欠な転写因子としてすでに知られており、しかも私たちは 1998 年の論文[8]で、「SOX2 と PAX6 が同時に発現される細胞では、水晶体には発生しないまでも δ-クリスタリン遺伝子が弱く発現される」と述べていたのである。その状況でも、δEF3 が PAX6 であるとは考えられなかった。第二の驚きは、δEF3 が PAX6 である気づかなかった原因でもあるのだが、DC5 配列の中の PAX6 (δEF3) 結合配列は、PAX6 単独での DNA 結合コンセンサス配列とは、PAX6 の DNA 結合に重要とされる塩基配列の部分で大きく異なっていたことである (図 B)。

そこで私たちは次の実験を行った。もとの DC5 配列と、DC5 の中の PAX6 結合領域を、PAX6 単独での DNA 結合コンセンサス (consensus) 配列に置き換えたもの (DC5-con) とを用意して、(1)転写因子の in vitro での結合(EMSA で解析)と、(2)DC5 エンハンサーの活性化 (下流につなげた 蛍光 luciferase 遺伝子発現の活性化) の両面から検討した (図 C)。

DC5 配列にも DC5-con 配列にも、SOX2 は単独で強く結合する。PAX6 単独では、DC5 にはほとんど結合しないのに対し

て、DC5-con に対しては良く結合する。さて、PAX6 を SOX2 と同時に DC5 DNA に加えると、今度は PAX6 が低濃度であっても SOX2 とともに協同的に強く結合した。一方、DC5-con 配列に対しては、SOX2, PAX6 の結合配列への結合の和が見られるだけで、両者の DNA 結合に関する協同的な効果は見られなかった。

では、エンハンサーの活性化はどうか? PAX6, SOX2 が同時に複合体を作りながら DC5 配列に結合する場合に限って、エンハンサーの強い活性化が起きた。DC5-con 配列に PAX6, SOX2 が (上記のように) 同時に結合しても、エンハンサーの活性化はほとんど起きなかった。この結果は次のことを示していた。

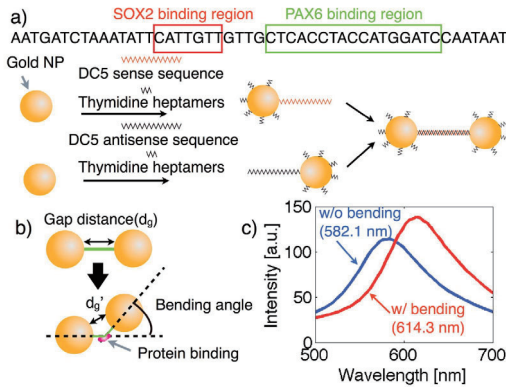
SOX2 と PAX6 が転写活性化のための複合体を作って DNA に複合体として結合する配列は、それら単独の結合配列の和ではなく、新しい配列である。SOX2-PAX6 複合体の DNA 結合配列のうち PAX6 と相互作用する部分の塩基配列は、PAX6 単独の結合コンセンサス配列とは大きく異なっている。

SOX2 と PAX6 が転写活性化のための複合体を作っていることは、EMSA での移動度が DC5 を使うと DC5-con よりも若干早い(DNA との 3 分子複合体がより compact な構造をとっている)ことからもうかがわれたが、より明確な証拠を得たい。このように考えつつ、いくつかの試行錯誤を続けるうちに数年を経てしまったが、その時は訪れた。

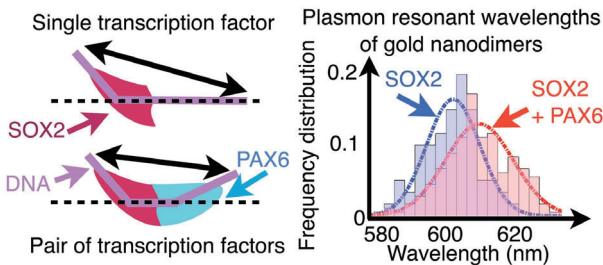
当時の大阪大学・生命機能研究科の同僚で photonics を専門とする井上康志教授から次のことを学んだ。2つの金ナノ粒子が数 10 nm の距離で接近していると、金粒子表面の電子の間でプラズモン共鳴が起きる結果、散乱光が長波長側にシフトする。そのシフトの度合いで金ナノ粒子間の距離が測れる。このことを利用すれば、転写因子複合体そのものではなくても、複合体が結合した DNA の変型は計測できるはずで、それをもとにして転写因子複合体の構造的な特性を知ることができるだろう。このことから、井上康志教授、また実際に測定実験を担当した大学院生の森村皓之君 (現 堀場製作所) などとの共同研究を始めた。

実験のデザインは直裁である。50 nm 径の金ナノ粒子に、SH 基を介して 50 塩基からなる DC5 配列の 1 本鎖 forward 配列を 5'側でつなぎとめたものと、同様に DC5 配列の 1 本鎖 reverse 配列を同じく 5'側でつなぎとめたものを用意する。これらを混合すると、DC5 配列は 2 本鎖となり、両端に金ナノ粒子を持つ DC5 配列が出来上がる。同様に、両端に金ナノ粒子を持つ DC5-con 配列も作製する。これらに、SOX2 や PAX6 単独、あるいは SOX2 と PAX6 の等モル混合を加えたときに、(1)散乱光スペクトルの極大がどれだけ長波長側にシフトするのか? したがって、(2)金ナノ粒子の間隔が何 nm まで接近するのか? さらに従って、(3)DC5 DNA が転写因子の結合によってどのように屈曲するのか? を計測するのである (図 D)。実際には、一対の金ナノ粒子 (その間に DC5 DNA が位置する) ごとに顕微鏡下で次の計測を繰り返すという、根気勝負の実験である。偏光

D 金ナノ粒子に挟まれたDC5 DNAの屈曲を、散乱光のプラズモン共鳴波長のシフトによって検出する作戦



E 金ナノ粒子対による散乱光のプラズモン共鳴波長のシフトから推定されたDC5 DNAの屈曲



フィルターでナノ粒子ペアの方向に振動する散乱光（この極大波長が変化）を取り出したのちに、散乱光をスペクトル分析してゆくのである。森村君は、打てば響く素晴らしいセンスの持ち主で、周到な予備実験ののちに本実験を実行して、図 E に示す素晴らしい結果を生み出した[9]。

転写因子を加えない状態では、DC5 配列を挟んだ金ナノ粒子のプラズモン共鳴は 587 nm にピークを持つが、それに SOX2 を加えるとピークは、604 nm にシフトし、SOX2 と PAX6 を同時に加えると、612 nm にまでシフトした。この結果から、SOX2 が DC5 DNA に結合すると 60° の大きな屈曲が DNA にもたらされる（これは、SOX2 の DNA 結合が、minor groove をこじ開けるような作用を持つため、他の測定からも既知であった）。SOX2 と PAX6 が同時に作用すると、（おそらく PAX6 が結合する場所で）DNA がさらに 6° 屈曲する。この PAX6 の存在に依存した変化は、DC5-con 配列を使った場合は起きない。

このことから、DNA の変型から導かれた間接的な証拠によるものではあるが、次のことが示された。SOX2 と PAX6 と DC5 配列は 3 分子複合体を作り、その結果、単に SOX2 と PAX6 が DNA に結合した場合（DC5-con への 2 因子の独立した結合）よりも大きな DNA の屈曲をもたらす。

この実験は、in vitro の反応を使った実験であったために、SOX2 や PAX6 分子としては C 末端側の転写活性化に関わる長い領域を欠いた、大腸菌の中で合成したものをを用いた。しかし、DC5-con に SOX2、PAX6 が結合しても転写活性化は起きない

ことなどから、SOX2 と PAX6 と DC5 配列の 3 分子複合体が形成されて初めて、SOX2 の C 末端側と PAX6 の C 末端側も複合体を形成して、近傍の遺伝子に対する転写活性化能を発揮することを結論していた[6]。それを合わせて一般化すると「転写因子は複合体となって初めて、DNA 結合特異性と転写制御活性を見せる」ということになる。

以上に述べてきた、SOX2 とパートナー転写因子が作る複合体に固有の結合配列は、パートナー因子が PAX6 である場合に限ったものではない。ES 細胞などで顕著な転写制御活性を示す SOX2 と POU5F1 (OCT3/4) の組み合わせの場合でも同様な現象は確認できる。SOX2 の結合配列 ACAA[T/A] に隣接する POU 因子の結合配列として、POU 因子単独での結合コンセンサス配列 ATGCA[A/T]AT がそのまま来るとはまず無い。1-3 塩基のコンセンサスからのズレが、SOX2 と複合体を作りうる POU 因子の種類を決めており[10][11]、またおそらく転写 2 因子の結合にもとづく転写活性化のレベルにも影響を与えている。

さらに、2 つの転写因子が同一の細胞内で発現されていても、それらが常に複合体を形成して転写制御をおこなうわけではないという、より高次の制御もある。SOX2、POU5F1 を共発現する ES 細胞内では、ほとんどの場合 SOX2-POU5F1 の複合体としてこれらの転写因子が作用している。しかし、ES 細胞の次の発生段階に対応するエピプラスト幹細胞では、SOX2 も POU5F1 もふんだんに発現されているにもかかわらず、両者が複合体として転写制御に関わっている割合は極めて低いのである[12]。

年を追うごとに、様々なゲノムデータ、トランスクリプトームデータが溢れんばかりの勢いで充実している現状である。それらをもとにした in silico での転写制御ネットワーク予測も盛んである。その作業には本来、転写因子の in vivo でのゲノム中での結合配列に関するデータ (ChIP-seq などによる) が必要なのだが、ChIP-seq の対象となった転写因子の種類も調べられた細胞の種類も限定的である。そのこともあって、例えば open chromatin 領域の中に見出される、転写因子単独での DNA 結合配列（コンセンサス配列）が、転写因子の結合配列であると仮定して作られたモデルが少なくない。しかし、そのアプローチでは、本稿で述べた転写因子複合体に固有の、機能的な転写因子結合部位は見逃される危険性が高い。森のみを見て木は見ずといった in silico studies にならぬよう、いささかの警鐘を鳴らしたい。

図の中のパネル A, B, C は、文献[6] Kamachi, Y., Uchikawa, M., Tanouchi, A., Sekido, R., & Kondoh, H. (2001). Pax6 and SOX2 form a co-DNA-binding partner complex that regulates initiation of lens development. *Genes Dev.*, 15(10), 1272–1286. Doi: 10.1101/gad.887101 の図を改変して用いた。パネル D, E は、文献[9] Morimura, H., Tanaka, S., Ishitobi, H., Mikami, T., Kamachi, Y., Kondoh, H., & Inouye,

Y. (2013). Nano-analysis of DNA conformation changes induced by transcription factor complex binding using plasmonic nanodimers. *ACS Nano*, 7(12), 10733–10740. Doi: 10.1021/nn403625s Copyright 2013, American Chemical Society の図の一部を、American Chemical Society の許可を得て転載した。

【用語の解説】

(1) エンハンサー(Enhancer)

真核生物の遺伝子発現の活性化に関わる制御 DNA 配列。遺伝子の転写領域との位置関係は様々であり、上流にあったり、転写配列の中 (intron にあることが多い) にあったり、下流にあったりする。また、1つの遺伝子の発現制御に、複数のエンハンサーが関与するのが通常である。Sox2 遺伝子の制御には、30以上の異なるエンハンサーが関与している [13][14]。エンハンサーには、次のような共通した性質がある。(1)近傍の遺伝子を活性化するが、遺伝子に対する特異性はないので、あるエンハンサーを任意の遺伝子の近傍に位置させた人工的な制御システム (エンハンサー・レポーター) を解析に用いることができる [13]。(2)その際に、エンハンサーの向きや位置や遺伝子との距離を変えても、遺伝子 (転写) 活性化には大きな影響がない。エンハンサーの作用機構としては、次のモデルが広まっている。ゲノムの中でエンハンサーは転写因子を多数結合し、それらの転写因子が coactivator と総称される、転写活性化をひきおこすためのタンパク質複合体と結合する。その状態のエンハンサー上のタンパク質因子がプロモーター上の基本転写因子と相互作用して転写を活性化する。その際には、DNA が loop 構造をとって、エンハンサー配列は転写開始のためのプロモーターと至近距離にあるというモデルである。しかし、遺伝子の転写状態ではエンハンサーは遺伝子とは遠位にあることを示すライブイメージングのデータもあって、エンハンサーの作用機構の全てが解明されているわけではない。タンパク質動態研究所の活動として行ったエンハンサーの解析の例に文献[15]がある。

(2) Southwestern 法

バクテリオファージベクター中に cDNA をランダムに挿入して、その cDNA がコードするタンパク質を発現するようにしておくと、バクテリオファージが作るブランク=溶菌斑の中にそのタンパク質が蓄積する。溶菌斑の中のタンパク質を溶菌斑の位置を保った状態でフィルター膜に移しとり、その膜に P³²でアイソトープ標識した (例えば) DC5 配列を含む溶液の中でインキュベートすると、DC5 結合タンパク質を持つ溶菌斑の位置が β 線を出す

引用文献

[1] Kondoh, H., Yasuda, K., & Okada, T. S. (1983). Tissue-specific expression of a cloned chick delta-crystallin gene in mouse cells. *Nature*, 301(5899), 440–442. Doi: 10.1038/301440a0

ので、その元の溶菌斑にいるバクテリオファージを単離・増殖させる。そのバクテリオファージベクターの中に挿入されていた cDNA の配列を決定して、コードされていた結合タンパク質のアミノ酸配列を知る。タンパク質をフィルター膜に写しとる Western blot と、P³²標識 DNA probe を用いる Southern blot をもじった表現。

(3) EMSA (Electrophoretic mobility shift assay)

DNA 断片を電気泳動すると、短い断片ほど速く泳動される。その DNA に転写因子等が結合すると、その泳動速度 (移動度) が下がる。このことを利用して、特定の DNA 配列 (Probe と呼ぶ) への転写因子の結合を定量的に計測するのが、EMSA 法である。転写因子の結合による移動度の変化は、DNA 配列が短い方が顕著である。移動度の変化の検出のためには、電気泳動の担体としてポリアクリルアミドのように網目が細かいものを採用してするのが良い。また、特異的な DNA 配列への結合のみを検出するためには、probe 濃度も、加える転写因子等も、可能な限り濃度を下げたほうが良いが、低濃度の probe の移動度の変化を敏感に検出する方法が伴っていなければならない。このために、P³²の放射活性等で標識した DNA 断片が probe として用いられた。現在では放射活性を用いない方法が普及しているが、精度は劣る。

(4) Two-hybrid 法

酵母細胞の中に、例えば、転写 (活性化) 因子 GAL4 の結合配列を promoter に持つ His3 遺伝子を用意する。これに GAL4 が結合すると His3 が活性化されるので、その酵母が His3 欠損株であればヒスチジン要求性がなくなる。GAL4 タンパク質は DNA 結合ドメインと転写活性化ドメインに分かれる。上記の細胞に、GAL4 の DNA 結合ドメインと転写活性化ドメインを切り離した状態で発現しても、His3 の転写活性化は起きない。このことを利用して、タンパク質 A と相互作用するタンパク質を cDNA ライブラリーから探し出す。タンパク質 A を GAL4 の DNA 結合ドメインに融合し、また cDNA ライブラリーのコード配列に GAL4 転写活性化ドメインが融合されるようにライブラリーを設計しておく。このライブラリーの配列 X が A と相互作用すると、「GAL4 DNA 結合ドメイン → タンパク質 A → タンパク質 X → 転写活性化ドメイン」という連鎖によって、His3 が活性化される (His3 欠損株のヒスチジン要求性がなくなる)。このようなタイプの、2つの hybrid タンパク質を用いて相互作用するタンパク質を screening する方法を、two-hybrid 法という。

- [2] Hayashi, S., Goto, K., Okada, T. S., & Kondoh, H. (1987). Lens-specific enhancer in the third intron regulates expression of the chicken delta 1-crystallin gene. *Genes Dev.*, 1(8), 818–828. Doi:10.1101/gad.1.8.818
- [3] Goto, K., Okada, T. S., & Kondoh, H. (1990). Functional cooperation of lens-specific and nonspecific elements in the delta 1-crystallin enhancer. *Mol Cell Biol.*, 10(3), 958–964. Doi:10.1128/mcb.10.3.958-964.1990
- [4] Kamachi, Y., & Kondoh, H. (1993). Overlapping positive and negative regulatory elements determine lens-specific activity of the delta 1-crystallin enhancer. *Mol Cell Biol.*, 13(9), 5206–5215. Doi: 10.1128/mcb.13.9.5206-5215.1993
- [5] Kamachi, Y., Sockanathan, S., Liu, Q., Breitman, M., Lovell-Badge, R., & Kondoh, H. (1995). Involvement of SOX proteins in lens-specific activation of crystallin genes. *EMBO J.*, 14(14), 3510–3519.
- [6] Kamachi, Y., Uchikawa, M., Tanouchi, A., Sekido, R., & Kondoh, H. (2001). Pax6 and SOX2 form a co-DNA-binding partner complex that regulates initiation of lens development. *Genes Dev.*, 15(10), 1272–1286. Doi: 10.1101/gad.887101
- [7] Kamachi, Y., Uchikawa, M., & Kondoh, H. (2000). Pairing SOX off: with partners in the regulation of embryonic development. *Trends Genetics*, 16(4), 182–187. Doi: 10.1016/s0168-9525(99)01955-1
- [8] Kamachi, Y., Uchikawa, M., Collignon, J., Lovell-Badge, R., & Kondoh, H. (1998). Involvement of Sox1, 2 and 3 in the early and subsequent molecular events of lens induction. *Development*, 125(13), 2521–2532.
- [9] Morimura, H., Tanaka, S., Ishitobi, H., Mikami, T., Kamachi, Y., Kondoh, H., & Inouye, Y. (2013). Nano-analysis of DNA conformation changes induced by transcription factor complex binding using plasmonic nanodimers. *ACS Nano*, 7(12), 10733–10740. Doi: 10.1021/nn403625s
- [10] Kondoh, H., & Kamachi, Y. (2010). SOX-partner code for cell specification: Regulatory target selection and underlying molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol.*, 42(3), 391–399. Doi: 10.1016/j.biocel.2009.09.003
- [11] Kamachi, Y., & Kondoh, H. (2013). Sox proteins: regulators of cell fate specification and differentiation. *Development*, 140(20), 4129–4144. Doi:10.1242/dev.091793
- [12] Matsuda, K., Mikami, T., Oki, S., Iida, H., Andrabi, M., Boss, J. M., Yamaguchi, K., Shigenobu, S., & Kondoh, H. (2017). ChIP-seq analysis of genomic binding regions of five major transcription factors highlights a central role for ZIC2 in the mouse epiblast stem cell gene regulatory network. *Development*, 144(11), 1948–1958. Doi: 10.1242/dev.143479
- [13] Uchikawa, M., Ishida, Y., Takemoto, T., Kamachi, Y., & Kondoh, H. (2003). Functional analysis of chicken Sox2 enhancers highlights an array of diverse regulatory elements that are conserved in mammals. *Dev Cell*, 4(4), 509–519. Doi: 10.1016/s1534-5807(03)00088-1
- [14] Okamoto, R., Uchikawa, M., & Kondoh, H. (2015). Sixteen additional enhancers associated with the chicken Sox2 locus outside the central 50-kb region. *Dev Growth Differ.*, 57(1), 24–39. Doi: 10.1111/dgd.12185
- [15] Iida, H., Furukawa, Y., Teramoto, M., Suzuki, H., Takemoto, T., Uchikawa, M., & Kondoh, H. (2020). Sox2 gene regulation via the D1 enhancer in embryonic neural tube and neural crest by the combined action of SOX2 and ZIC2. *Genes Cells*, 25(4), 242–256. Doi: 10.1111/gtc.12753



著者：近藤寿人

JT 生命誌研究館顧問 表現ディレクター・大阪大学名誉教授。1949 年福岡県出身。京都大学理学部卒業、京都大学理学研究科博士課程修了、ウイスコンシン大学生化学部、京都大学理学部生物物理学、名古屋大学理学部分子生物学科、大阪大学細胞生体工学センター、同大学院生命機能研究科、京都産業大学総合生命科学部、同タンパク質動態研究所（併任）を経て現職。