

ヒストンアセチル化と細胞運命の維持機構

平成 22 年 3 月 25 日

わたしたちのからだは、染色体に DNA として書かれている情報をもとにつくられ機能している。DNA の情報が読み取られるということはすなわち遺伝子が発現することである。適切な情報が適切な時期に読み出される機構、つまり遺伝子発現の制御機構に異常が起きれば、わたしたちのからだで細胞がつくられる過程も、細胞の機能も破綻しかねない。そうならないために、精密な制御機構が存在するはずだが、それはどのように行われているのだろうか。柴田幸政研究員（細胞運命研究チーム、澤斉チームリーダー）らは、染色体の立体構造の変化による遺伝子発現制御と、生物の発生過程で様々な細胞が分化しつくられていく過程の関係を解析した。その結果、発生過程で細胞の運命が確定し維持されていくには、ヒストンアセチル化による染色体構造の変化が重要であることを明らかにした。

DNA はヒストンと呼ばれるタンパク質に糸巻き状に巻き付いた立体構造をしており、これが更にコンパクトに折りたたまれて染色体となる。遺伝情報の読み取りには折りたたまれた構造をほどかねばならない。この高次構造は DNA やヒストンが受けるメチル化、アセチル化、リン酸化などの化学修飾により変化する。この染色体の高次構造の変化は遺伝子の発現に深く関わっており、DNA の塩基配列による制御とは独立したこれらの遺伝子発現の制御機構、及びその研究を「エピジェネティクス」と呼ぶ。

では、この染色体構造による遺伝子発現制御が実際の生命現象に如何に関わるのだろうか。柴田研究員らは生物の発生過程で様々な細胞が生み出される過程に注目し、エピジェネティクスによる遺伝子発現制御との関係を研究した。たった一つの受精卵からいくつもの細胞種がつくりだされる多細胞生物の発生過程では、まず細胞の運命が決まり、決められた運命のもと細胞の特徴が確立され、それを維持し、更なる細胞種が生み出されていく。柴田研究員らは、これを線虫の T 細胞系等をモデルとして用い解析を行った。T 細胞は、非対称分裂という、細胞分裂によって生まれた二つの娘細胞がそれぞれ異なる細胞運命をたどる分裂様式により、神経細胞と皮膚細胞を生み出す異なる二種類の娘細胞を作り出す。そしてそれぞれの細胞の運命が確定・維持されて、更に新たな細胞種が生み出され、細胞の系譜が脈々と繋がっていく。

まず、この T 細胞の細胞系譜に異常をおこす線虫変異体の解析を行ったところ、ヒストンのアセチル化に関与する遺伝子に変異が起きていることを発見した。柴田研究員らは、ヒストンアセチル化に伴う染色体の立体構造変化が、細胞の運命決定に何らかの影響を与えて細胞系譜が異常をおこしているのではないかと考えた。変異が見つかったのは、BET-1 というアセチル化したヒストンに結合するタンパク質をコードする遺伝子で、その変異体では、T 細胞の非対称分裂により皮膚細胞と神経前駆細胞が正常に出来るものの、神経系の運命を確定・維持出来ず、神経前駆細胞から神経細胞への分化に異常が見られることが分かった。そのほか、T 細胞からの系列以外でも、V5. pa 細胞と呼ばれる細胞から分化した神経細胞をマーカーでラベルすると、野性型ではマ

一カ一遺伝子の発現が幼虫と成虫で変化しないが、bet-1 変異体では変化が見られ、細胞の種類が幼虫と成虫で変化する例が見られた（図 1）。つまり bet-1 変異体では細胞運命の確立、維持が異常になっていると考えられる。

BET-1 がアセチル化ヒストンに結合するタンパク質であることから、次に柴田研究員はヒストンをアセチル化する酵素（Histone acetyl transferase, HAT）に注目し研究を進めた。線虫が持つ HAT 遺伝子のうち、MYST HATs と呼ばれるファミリーを欠損させると bet-1 変異体とよく似た表現系を表し、更に BET-1 自身の細胞内局在も野生型とは異なることが分かった。つまり、BET-1 は MYST によってアセチル化したヒストンに結合し、染色体構造を維持して細胞運命の確立、維持を担っていると考えられる。

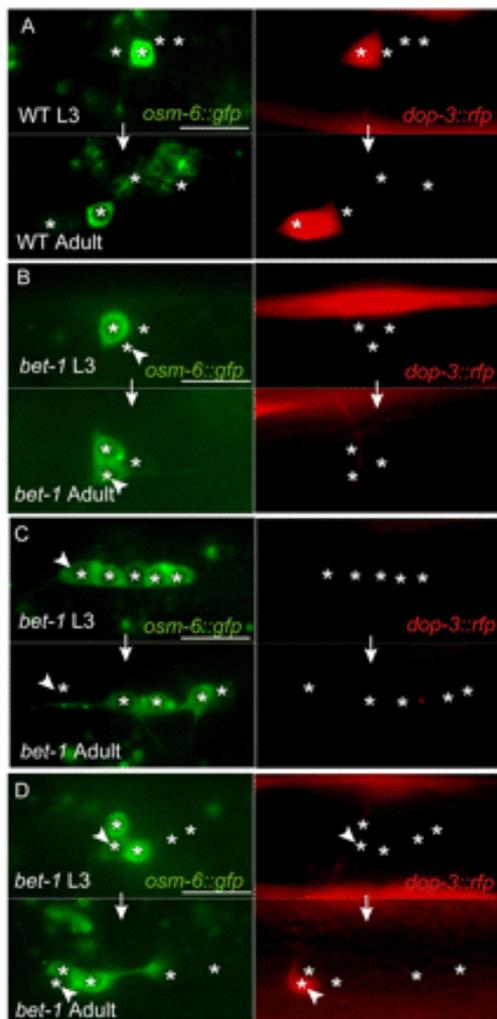


図 1
 マーカー遺伝子の発現を野生型 (A) と bet-1 (B-D) 変異型の 3 齢幼虫と成虫で比較した。通常、野生型でマーカー陽性細胞の数が変化しない時期に、bet-1 変異型ではマーカー陽性細胞の数が変化する。

これらの結果から、BET-1 はアセチル化したヒストンに結合して染色体構造の変化と遺伝子発現を維持することで、細胞運命の確立、維持過に関与していると考えられる。エピジェネティックな遺伝子発現制御におけるアセチル化ヒストンの役割は未だ分かっていない部分が多いが、アセチル化ヒストンと細胞運命の確立・維持と遺伝子発現制御に関するこの研究が進めば、ヒストンアセチル化とエピジェネシスの関係が解明されていくと期待される。