

ヒストンバリエーションとは

早稲田大学先進理工学部電気・情報生命工学科

有村 泰宏・胡桃坂仁志

Yasuhiro Arimura

Hitoshi Kurumizaka

(教授)

はじめに

われわれの体を構築するほぼすべての細胞は受精卵と同一のゲノム DNA を有しているにもかかわらず、それぞれの細胞は分化し、組織にあわせてゲノム DNA から読み出す遺伝情報を変化させている¹⁾。ゲノム DNA は、クロマチンとして細胞に収納されており、このような DNA 塩基配列の変化を介さずに遺伝情報の発現などを制御する機構“エピジェネティクス”は、クロマチンの構造によって成し遂げられている²⁾。ヒストンバリエーションは、クロマチンの主要な蛋白質成分であるヒストンの亜種であり、それらの使い分けは、エピジェネティクスの根幹を担う機構のひとつとして、非常に注目されている³⁾。

ヒストンバリエーションとは

真核生物のゲノム DNA はさまざまな蛋白質が結合し、高度に折り畳まれたクロマチンとして核内に収納されている。クロマチンは、ヌクレオソーム

が基本ユニットとして数珠状に連なった基盤構造に、さまざまな DNA 結合蛋白質が結合して構築される (図 1A)⁴⁾。ヌクレオソームは、4 種のヒストン (H2A, H2B, H3, H4) 各 2 分子から構成されるヒストン 8 量体に、約 150 塩基対の DNA が巻き付いた構造である (図 1B)⁵⁾。ヒストンバリエーションは主要型のヒストンと、およそ 50% から 99% のアミノ酸配列が相同な蛋白質であり、ヌクレオソームを形成する³⁾⁶⁾。ヒトでは H4 を除く各ヒストンに、それぞれ複数のヒストンバリエーションが報告されている (図 2)⁶⁾。

ゲノム DNA 上の
ヒストンバリエーションの
局在と機能

ゲノム DNA において、クロマチンの凝集度が高い場合や、転写活性化因子の認識 DNA 配列上にヌクレオソームが形成された場合には、遺伝子の転写は抑制される⁷⁾。このような、クロマチンの構造による遺伝子発現などの調節が、エピジェネティクスの本体であると考えられている。これまでヒストンの化学修飾や DNA のメチル化が、

クロマチン構造に影響を与える因子として考えられてきたが、近年、ヒストンバリエーションの重要性が注目されている²⁾³⁾。ヒストンや DNA の化学修飾と同様に、ヒストンバリエーションはゲノム DNA 上でそれぞれ特徴的な局在パターンを示している (図 2)⁸⁾⁹⁾。たとえば、H3.3 や H2A.B, H2A.Z は転写が活性化された遺伝子上に局在する⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾。特に H3.3 は分化後に発現する遺伝子の転写開始点近傍に、細胞分化に先立って取り込まれることが報告されている (図 3)¹²⁾。

ヒストンバリエーションを含んだヌクレオソームは、その構造や相互作用タンパク質の違いによって、特異な機能を発揮すると考えられている⁵⁾¹³⁾。たとえば、セントロメア領域に局在する CENP-A や、DNA の転写や複製が行われている領域に局在する H2A.B は、通常のヌクレオソームよりもヒストン複合体に結合する DNA が短い特殊な構造のヌクレオソームを形成することが明らかになっており、特徴的なクロマチン構造の構築に寄与すると考えられている (図 3)¹⁴⁾¹⁵⁾。