

癌におけるヒストンバリエントの役割

札幌医科大学医学部分子生物学講座

鈴木 拓・丸山 玲緒

Hiromu Suzuki

Reo Maruyama

(教授)

(准教授)

はじめに

近年のマイクロアレイ解析から、さまざまなヒストンバリエントおよびシャペロンの発現異常が発見され、発癌における役割が注目されるようになった(図1)¹⁾²⁾。さらに、最近の癌ゲノムシーケンス解析から、ヒストンバリエントやシャペロンをコードする遺伝子の変異が同定されている³⁾。これまでの研究から、ヒストンバリエントの異常は発癌ドライバーとして機能しうることや、それらが新たな癌の治療標的となりうる可能性が示されている。

ヒストン H2A バリエント

H2A ファミリーはコアヒストンのなかでも最大のファミリーを形成しているが、近年 H2A.Z のさまざまな癌における過剰発現が明らかにされた。H2A.Z の役割は、ホルモン依存性乳癌や前立腺癌においてよく研究されている。乳癌細胞では、エストロゲンによって発現誘導された癌遺伝子産物 c-Myc

が、H2A.Z をコードする *H2AFZ* 遺伝子のプロモーターに結合してその転写を活性化させる⁴⁾。さらに、H2A.Z は c-Myc の発現を促すことでポジティブフィードバックを形成し、c-Myc の過剰発現状態が維持される⁵⁾。また、細胞老化は癌化を防ぐために重要なメカニズムであるが、H2A.Z は p21 発現を抑制することで細胞老化を回避することも報告されている⁶⁾。

H2A.X は DNA 損傷への応答において重要な役割を担い、ゲノム安定性維持に働くことがよく知られている¹⁾。細胞が DNA 損傷を受けると H2A.X の

セリン 139 がすみやかにリン酸化する(これを γ -H2A.X と呼ぶ)。 γ -H2A.X は DNA 二本鎖切断部位にリクルートされ、DNA 修復にかかわる因子を集合させると考えられている。H2A.X をコードする *H2AFX* 遺伝子が存在する染色体 11q23 は血液腫瘍で高頻度に欠失し、予後不良とも関連する²⁾。また *H2AFX* 遺伝子のコピー数異常が頭頸部癌や乳癌で報告され、*H2AFX* 遺伝子の一塩基多形とリンパ腫発生の関連も指摘されている⁷⁾⁻⁹⁾。これらのことから、H2A.X の欠失がゲノム不安定性を誘発し、発癌につながると考え

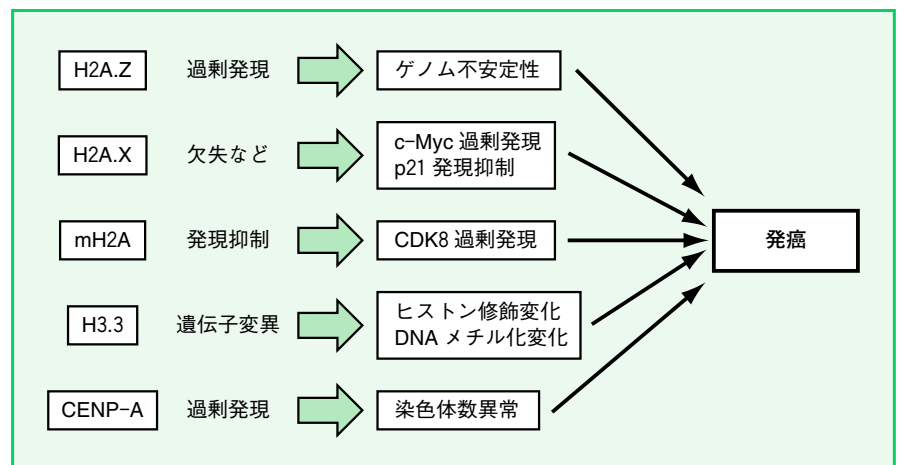


図1 癌におけるヒストンバリエントの異常

Surgery Frontier 22(2) : 63-65, 2015