

IV. 染色体サイクルのクロマチン制御

概 論

染色体の分子的な実体は、長い DNA とヒストンを主とするクロマチン繊維である。クロマチン構造の制御は、染色体上の遺伝子の発現調節に寄与するばかりでなく、セントロメアやテロメアなど、染色体にとって必要な機能ドメインの構築にも重要である。また、このクロマチン構造は、DNA 配列に依存しないエピジェネティックな情報の担い手でもあり、DNA 複製に際してその情報をどのように娘細胞へ伝播するかは、重要な研究課題となっている。さらに、細胞の分化や老化に伴う染色体レベルの大きな構造変換に際しても、クロマチン制御の分子的な関わりが徐々に解明されつつある。

Key words ●クロマチン ●ヒストン ●ヘテロクロマチン ●テロメア ●細胞老化

はじめに

クロマチンとは、真核生物の核内で塩基性色素によって濃く染色される物質を指す言葉であり、生化学的な解析から、DNA とヒストンを主成分とするタンパク質や RNA 成分を含む複合体の意味として用いられている。分裂期における凝縮した構造体としての染色体とは区別して用いられているが、実際には染色体は、繊維状のクロマチンを高度に凝縮させた巨大構造体と見なすことができる。染色体がその機能を果たすためには、セントロメアやテロメアなど特殊な機能ドメインを必要とするが、これらのドメインの構築には特徴的なクロマチン構造が関与している。またこの染色体が、体細胞分裂やあるいは減数分裂に伴って複製・分配される際には、クロマチン上に書かれたエピジェネティックな遺伝情報も、同時に複製・分配される必要がある。このように染色体の機能とクロマチン制御は表裏一体の関係にあり、染色体サイクル全体の理解には、クロマチン構造から分子的に理解する必要がある。本第 VI 部「染色体サイクルとクロマチン制御」では、染色体の機能構造とクロマチン構造との関わりを中心に最先端の知見を紹介する。

I. 染色体機能とクロマチン構造

染色体が染色体としての機能を果たすためには、「複製起点(第 II 部参照)」、キネトコア構築に必要な「セントロメア」、線状染色体の末端を保護する「テロメア」という三つの機能ドメインが必要となる。多くの真核生物では、セントロメアとテロメアの近傍にヘテロクロマチンと呼ばれる凝縮したクロマチン構造が存在している。ヘテロクロマチンはその外観から、転写活性の低いクロマチン領域と考えられていた。ところが分裂酵母を用いた最近の研究によって、このヘテロクロマチンは非常にダイナミックな構造であり、その構造の維持に双方向の RNA の転写や RNAi とよく似た機構が重要な役割を果たしていることが明らかになった(村上の稿)¹⁾。分裂酵母で明らかにされた機構がどの程度高等真核生物にもあてはまるか興味深い。少なくともショウジョウバエや植物では、RNAi 因子の欠損でヘテロクロマチン構造に異常が起きることが示されていることから、共通の分子機構の存在が示唆されている。

セントロメアにおけるヘテロクロマチンの果たす役割の一つとして、姉妹染色体間での対合(コヒージョン)を促進する働きが注目されている²⁾。また新規にセントロメアを獲得させるという巧妙な系を用いて、その形成過程におけるヘテロクロマチンの重要性が示されている^{3, 4)}。セントロメアの中心部(コア領域)やテロメアの最末端には明らかにヘテロクロマチンとは異なる特殊な機能ドメイ

ンが存在していることから、ヘテロクロマチンは、このような特殊領域を他の遺伝子領域から区画化させその機能を保証する役割を果たしているのかもしれない。

テロメアは染色体末端を維持するのに必要な機能ドメインであり、多くの生物種では単純な短い繰返し配列から構成されている。このテロメアはテロメラーゼと呼ばれる特殊な逆転写酵素によって伸長されるが、どのようにその長さの調節が行われているか、詳細な分子機構は不明であった。最近の解析によって分裂酵母からヒト細胞にいたるまで、長さを調節する共通な分子機構の存在が明らかになってきた(加納の稿)。

II. 染色体伝播とクロマチン制御

DNA が半保存的複製を経て正確に娘細胞に伝播されるように、クロマチンの情報も正しく娘細胞に伝えられる必要がある。クロマチンの基本単位はヌクレオソームと呼ばれる構造であり、そのヌクレオソームを構成するヒストンの翻訳後修飾が、クロマチン上の情報として重要な役割を果たしている^{1, 5)}。DNA 複製の際ヌクレオソームの数は倍加されるため、既存のヌクレオソームを構成するコアヒストンの再配置に加え、新規コアヒストンの取り込みが行われる。これまでの解析から、新生 DNA 鎖へのヒストンの取り込みには、ヒストンシャペロンや CAF-1 と呼ばれる因子が重要な働きをしていることが明らかにされている(高見の稿)。また最近になって、このヒストンの取り込みとカップルして、ヒストン H3 に特殊なアセチル化修飾 (K56Ac) が施され、これがヌクレオソーム再形成のシグナルとして関与している事が明らかになっている(増本の稿)。これはヒストンの再形成が、厳密な制御を受けている事を示唆する結果と考えられる。

クロマチン上の情報が DNA 複製に際して維持されるためには、親鎖のヌクレオソームを形成するコアヒストンの修飾状態が、新規に娘鎖に形成されたヌクレオソームのコアヒストンに反映される必要があるが、実はこの最も基本的な分子メカニズムについて、まだ不明な点が多く残されている。(H3-H4)₂(H3-H4)₂の四量体が安定であるという生化学的な実験結果から、親鎖の H3-H4 四量体はそのまま新規に形成されるヌクレオソームに取り込まれ、娘鎖のヌクレオソームでは新旧コアヒストンがモザイク状に存在していると考えられていた。ところが、最近になって CAF-1 に結合する H3-H4 が四量体ではなく二量体であること⁶⁾、また CAF-1 と協調的に働く H3-H4 シャペロンの ASF1/CIA が、H3-H4 の二量体と安定に結合でき

る事が明らかにされた⁷⁾。これらの結果から、四量体として親鎖のヌクレオソームに存在する H3-H4 が、二量体ずつ娘鎖の新規ヌクレオソームに配置されるという、クロマチン情報の維持という観点から非常に魅力的なモデルが提唱されている。このモデルの妥当性については、今後の解析によって検証されるものと期待される。

III. 大規模な染色体構造変換とクロマチン

染色体の機能ドメインやクロマチンの情報を安定に娘細胞に伝播することは、「染色体サイクル」にとって欠くことのできない重要な過程であるが、細胞の分化や老化、あるいは腫瘍化など細胞の性質が変化する際には、染色体規模の大きな変化が起きることが知られており、この時やはりクロマチンレベルの制御が重要な働きをしている。哺乳類細胞の X 染色体不活性化は最も良く知られた例であり、この過程で X 染色体は様々なクロマチン状態の変化を伴い、顕微鏡で観察できるレベルまで凝縮される。不活性化された X 染色体のクロマチン状態は、恒常的に不活性化されているヘテロクロマチンと多くの共通点を持つため、条件的 (facultative) ヘテロクロマチンと呼ばれている^{1, 8)}。

このような X 染色体の不活性化の他に、特に正常ヒト培養細胞で見られる細胞老化でも染色体レベルの変化が観察される。正常なヒトの培養細胞は決まった分裂寿命を持つことが古くから知られ、この現象は細胞老化と呼ばれている。似たような現象は他の外的ストレスによっても起こるため、細胞老化とは細胞のストレス応答の結果起こる現象と考えられている。面白いことに、細胞老化を引き起こして分裂を止めた細胞では、凝縮した大きな斑点状の構造が核内に観察されるようになる。この構造は SAHF と名付けられ、一つの SAHF が個々の染色体に相当することが明らかにされている(定家・成田の稿)。この染色体レベルの凝縮構造がどのように個々の遺伝子の発現調節に関わり、不可逆的な細胞分裂の停止を引き起こしているか、特にクロマチン構造の制御という観点から興味深い。

おわりに

クロマチンは染色体の基本構造であり、染色体で行われる全ての事象に関わるといっても過言ではなからう。クロマチンの情報、特にヒストンの翻訳後修飾は遺伝子発現調節とのいう面から非常に良く研究されているが、染色体サイクルがどのようにクロマチン制御と関与するかは

まだまだ未解明な事が多く残されている。本章で紹介する研究を含め、今後様々な観点から研究が進展する事が期待される。

文献

- 1) 中山潤一:蛋白質核酸酵素, **51**, 801-808 (2008)
- 2) Yamagishi, Y., Sakuno, T., Shimura, M., Watanabe, Y.: *Nature*, **455**, 251-255 (2008)
- 3) Folco, H.D., Pidoux, A.L., Urano, T., Allshire, R.C.: *Science*, **319**, 94-97 (2008)
- 4) Ishii, K., *et al.*: *Science*, **321**, 1088-1091 (2008)
- 5) 定家真人, 中山潤一:蛋白質核酸酵素, **52**, 739-746 (2007)
- 6) Tagami, H., *et al.*: *Cell*, **116**, 51-61 (2004)
- 7) Natsume, R., *et al.*: *Nature*, **446**, 338-341 (2007)
- 8) Trojer, P., Reinberg, D.: *Mol Cell*, **28**, 1-13 (2007)