

高次クロマチンの形成機構と エピジェネティック制御

中山潤一

ヘテロクロマチンは、高度に凝縮したクロマチン構造であり、染色体の機能維持だけでなく、エピジェネティックな遺伝子発現制御にも重要な役割を果たしている。近年の研究から、このヘテロクロマチンの形成において、特徴的なヒストン修飾とその結合タンパク質が、抑制的な高次クロマチン構造形成に必須な働きをしていること、またこのクロマチンレベルの変化に加え、RNA の代謝メカニズムがその確立や維持に深く関与することが明らかにされてきている。本稿では、ヘテロクロマチンに関わるヒストンの修飾と RNAi の関係について、最も研究の進んだ分裂酵母での研究成果とともに解説する。

Key words ●ヘテロクロマチン ●ヒストン ●メチル化 ●RNAi

はじめに

近年、DNA 塩基配列の変化だけでは説明できない、エピジェネティックな遺伝現象が幅広い分野で注目されている。特に個体の発生や組織の再生、さらには ES 細胞やクローン胚の研究において、エピジェネティックなプログラムと、その再プログラム化の分子的理解は必須と言えよう。クロマチンのダイナミックな構造変換は、エピジェネティックな遺伝子発現をもたらす中心的な分子機構と考えられる。真核生物のゲノム DNA は、タンパク質や RNA を含んだクロマチンと呼ばれる複合体として存在しており、その基本の単位は、八量体のヒストンタンパク質に DNA が約 1.75 回巻き付けられたヌクレオソーム構造である(図1)。核の中では、このヌクレオソームが多段階に折りたたまれ、究極的には分裂期に観察されるような染色体に至るレベルまで圧縮される。クロマチン構造とは、このように DNA をコンパクトに収納する性質を持つと同時に、細胞が直面する様々な外的要因、例えば環境や分化のシグナルに応じて、必要な遺伝子領域をオープンな構造にし、適切な遺伝子発現を規定しうる構造でもある。さらに、一度確立された遺伝子発現状態が、その後の細胞分裂を通じて維持されるような「細胞記憶」

としても、重要な役割を果たしている。

高次クロマチン構造の代表であるヘテロクロマチンは、これまでエピジェネティックな遺伝発現制御の研究において、実に数多くの重要な知見をもたらしてきた。このヘテロクロマチンとエピジェネティックな現象とのつながりは古くから知られている。例えばショウジョウバエの位置効果(PEV: position effect variegation)と呼ばれる現象では、目の色を決める *white* 遺伝子が、染色体の構造変化

略語一覧

ARC	Argonaute siRNA chaperone
MBT	malignant brain tumor
PEV	position effect variegation
PHD	plant homeodomain
RdDM	RNA-dependent DNA methylation
RDRC	RNA-directed RNA polymerase complex
RIP	Repeat-induced point mutation
RISC	RNA-induced silencing complex
RITS	RNA-induced transcriptional silencing
RNAi	RNA interference
SET	Su(var)3-9, E(z), Trithorax

(逆位)によってセントロメアヘテロクロマチンの近傍に置かれた際に、その発現が細胞ごとによって変化し斑入りの目の色として観察される。これは、ヘテロクロマチン特有の凝縮クロマチン構造が近隣の遺伝子領域まで伝播し、その遺伝子の発現を抑制するために起こる現象と考えられている。同様な遺伝子発現抑制の現象は、酵母のヘテロクロマチン領域でも「遺伝子サイレンシング」として

見出されていた。個々の細胞の持つ DNA は同一であるにも関わらず、その表現型が異なるという性質から、これらの現象はエピジェネティック制御の代表例と考えられ、実際これらの現象を対象とした研究から、ヒストン修飾とクロマチン制御因子の関連や、さらに RNA 干渉 (RNAi) との密接な関連など、数多くの分子機構が発見されている。

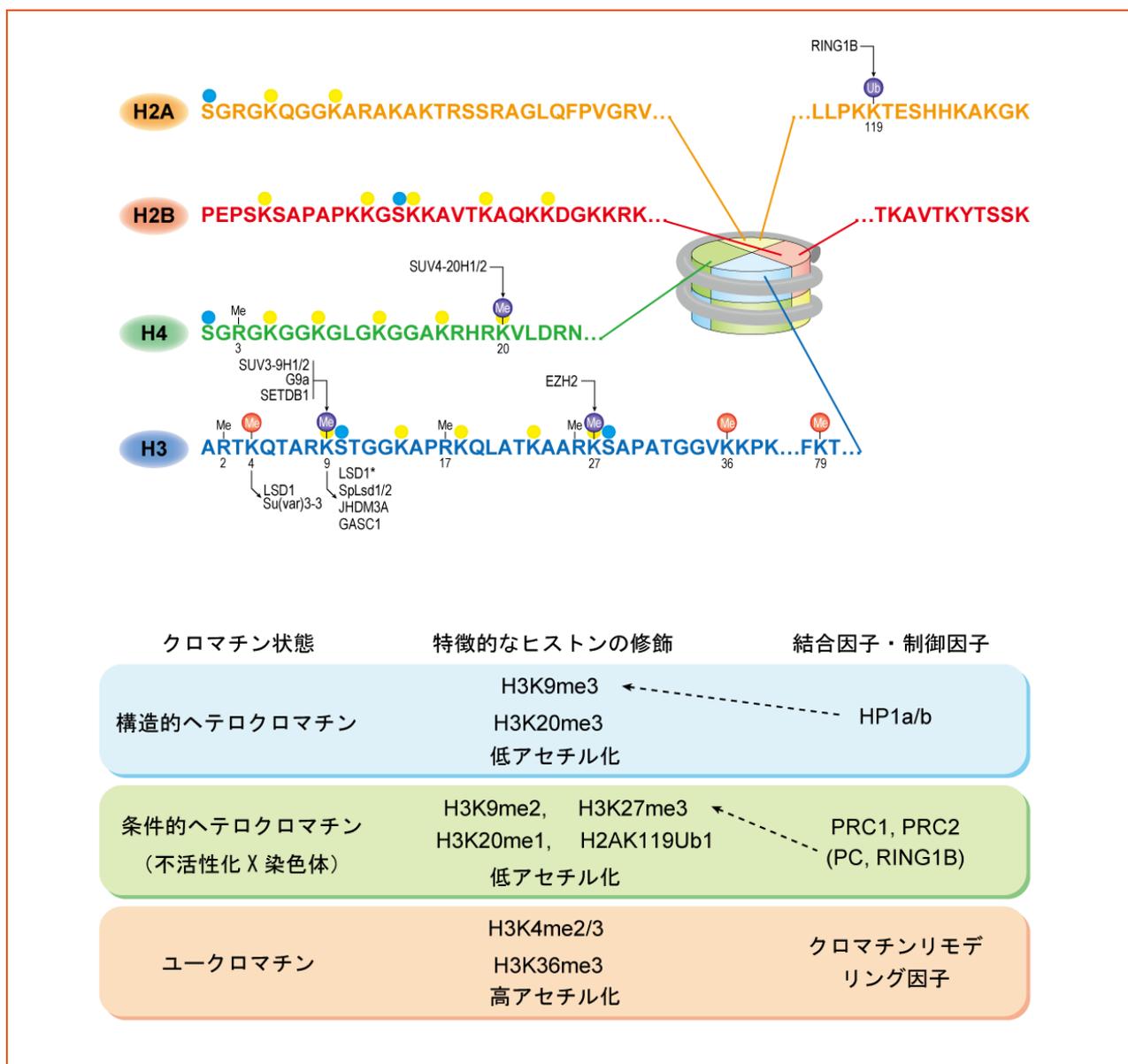


図1 ヒストンの修飾とヘテロクロマチン

(上図)ヌクレオソームとコアヒストン(H2A, H2B, H3, H4)のテイル領域の模式図。ヘテロクロマチンに見られるメチル化修飾を青色○(Me)、ユビキチン修飾を青色○(Ub)で表記し、またユークロマチンに特徴的に見られるメチル化修飾を赤色○(Me)で表記している。本稿では言及しなかったアルギニンのメチル化については黒字のみの(Me)で表記した(文献2参照)。潜在的にアセチル化される残基を黄色の○印で、リン酸化される残基を水色の○印で表した。それぞれのメチル化修飾を触媒する代表的なメチル化酵素、また脱メチル化酵素を併せて表記した(本文と文献2を参照)。(下図)構造的ヘテロクロマチン、条件的ヘテロクロマチン、またユークロマチンで見られる特徴的なヒストン修飾についてまとめた。構造的ヘテロクロマチンの H3K9me3 は HP1 のクロモドメインによって認識され、また条件的ヘテロクロマチンの H3K27me3 は PC のクロモドメインによって認識される(文献3より改変)。

本稿では、ヘテロクロマチン形成の分子機構について、ヒストンの修飾と RNAi 機構との関わりを中心に、特に分裂酵母の最近の研究とともに紹介する。さらに分裂酵母を含む幾つかのモデル生物の研究から明らかにされた、エピジェネティック・マークの普遍性についても議論してみたい。ヘテロクロマチンと RNAi との関連、ヒストン修飾酵素の詳細については、別の総説も併せて参照していただければ幸いである^{1,2)}。

I. ヘテロクロマチン構造形成の分子機構

1. ヘテロクロマチンとは

ヘテロクロマチンとは、細胞周期を通じて凝縮したままのクロマチンを指す言葉として、古く 1928 年に E. Heitz によって命名され、多くの場合凝縮度の低いユークロマチンとの対比で用いられている。ユークロマチンには転写活性な状態、あるいは転写準備状態 (poised) にある遺伝子が多く存在するのに対し、ヘテロクロマチンは概して転写の不活性な遺伝子領域によって構成されている。ヘテロクロマチンは大きく二種類に大別される。主に繰返し配列や転移因子等から構成され、常に凝縮した状態を保持している構造的 (constitutive) ヘテロクロマチンと、本来ユークロマチンを構成するような遺伝子に富む領域が、発生過程において構造的ヘテロクロマチンとよく似た凝縮クロマチン構造変換された条件的 (facultative) ヘテロクロマチンである (図1)³⁾。前者はセントロメアやテロメアなど染色体の機能ドメインの近傍に主に存在しており、後者の代表的な例としては、哺乳類の雌細胞で観察される不活性化 X 染色体が挙げられる。このヘテロクロマチン構造が、エピジェネティックな遺伝発現制御と関連することは、上述したショウジョウバエの PEV や、酵母のサイレンシングという現象から認識されていたが、その構造形成に関わる分子機構の実体については長い間不明であった。しかし、これらの現象をもとにした遺伝学的研究 (スクリーニング) の積み重ねによって数多くの因子が単離され、それら因子の解析から徐々に、高次クロマチン構造形成に関わる分子メカニズムが解明されてきたのである。

2. ヒストンの修飾とヘテロクロマチン

ヌクレオソームを構成するコアヒストン (H2A, H2B, H3, H4) に、アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化等、様々な翻訳後修飾が存在している事は古くから知ら

れている。特にアセチル化修飾は遺伝子の発現状態と良く相関し、抗体を用いた 1990 年代前半の解析から、ヘテロクロマチン領域は概して低アセチル化状態にあることが明らかにされた。このアセチル化修飾は、ヒストンアセチル化酵素 (HAT)、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) による拮抗的な作用によって制御され、ヘテロクロマチン領域の維持には複数のタイプの脱アセチル化酵素 (複合体) の関与が示唆されている⁴⁾。アセチル化は、安定な細胞記憶の決定因子と言うよりはむしろ、クロマチンの状態変化に応じて素早く遺伝子発現を促進する、非常にダイナミックな化学修飾と考えられている。

ヒストンのメチル化修飾はアセチル化修飾と同じように、古く 1960 年代からその存在は知られていたが、その分子的作用については、発見から 30 年以上も経過した 2000 年になって初めて解明された。T. Jenuwein 等の先駆的な研究によって、ショウジョウバエの位置効果を抑圧する因子として単離された Su(var)3-9 とその相同タンパク質 (ヒト SUV39H1; 分裂酵母 Clr4) が、ヒストン H3K9 特異的な修飾酵素であることが発見された。その後この修飾がヘテロクロマチン領域に特徴的に存在すること、またヘテロクロマチンの構造タンパク質として知られていた HP1 (分裂酵母 Swi6) が、クロモドメインを介してこの修飾を認識して結合することが解明され、ヒストンの修飾が高次のクロマチン構造変換に関わるという、多くの真核生物で保存された分子機構が明らかにされた (図1)⁵⁾。

3. ヒストンの修飾とその生物学的役割

最初に同定された SUV39H の酵素活性は、進化的に保存された SETドメインにマップされ、同じドメインを持つ他のタンパク質の解析から、これまでヒストンのメチル化修飾を担う酵素が、数多くの生物種を通じて多数同定されている²⁾。個々のヒストンの修飾とその機能詳細を全て網羅することはできないが、注意していただきたいのは、ヒストンのメチル化修飾は、抑制的なヘテロクロマチンを制御するばかりでなく、活性化ユークロマチンも制御していると言うことである。例えば、抑制的なヘテロクロマチンには H3K9, H3K27, H4K20, H1K26 のメチル化修飾が存在し、反対にユークロマチンには H3K4, K3K36, H3K79 のメチル化が特徴的に見られる (図1) (詳細については文献2を参照)。これらのリジン残基へのメチル化に関して共通する事として、導入されるメチル基の数にモノ、ジ、トリの三種類の状態が存在し、それぞれが異なる生物学的意味を持つと考えられている。本稿では詳し

く取り上げられないが、これらリジンのメチル化に加えアルギニン残基もメチル化され、それぞれ転写の活性化、不活性化との関連が示唆されている²⁾。また、ヘテロクロマチンの研究から、クロモドメインがメチル化ヒストンを認識するドメインであることが明らかにされたが、最近の研究から MBT, PHD フィンガー, Tudor, WD40 と呼ばれるドメインも、メチル化修飾の認識に関与していることが明らかにされている。クロマチン制御因子はこれらのドメインを介してクロマチンへと結合し、その構造変換を行っていると考えられており、個々の修飾の組合せとそれを認識するトランス因子の間の複雑なネットワークの存在が示唆されている。

4. 抑制的なヒストン修飾の動態

H3K9 のメチル化、特に H3K9me3 は、ヘテロクロマチンを制御する中心的な修飾と考えられている。分裂酵母では H3K9 のメチル化は Clr4 によってのみ行われるが、動物細胞では SUV39H の他に G9a, SETDB1 など複数の H3K9 メチル化酵素が同定されている²⁾。SUV39H は主にペリセントロメアの H3K9me3 修飾に関わるのに対し、G9a や SETDB1 は主としてユークロマチン領域の遺伝子発現抑制に関与することが知られている。H3K27 のメチル化について、酵母では今までその存在を示す例はないが、ヒトでは主として EZH2 と呼ばれる酵素によって触媒され、高等真核生物で観察される条件的ヘテロクロマチン、特に不活性化 X 染色体やポリコーム遺伝子群による発生段階特異的な転写抑制の維持に重要な役割を果たしている³⁾。この H3K27 のメチル化は、同じくポリコーム遺伝子群に属する PC のクロモドメインによって認識され、抑制的なクロマチン構造の形成に寄与していると考えられている。興味深いことに、H3K9 のメチル化と H3K27 のメチル化の間には協調的な関係が存在し、抑制的なクロマチン修飾における両メチル化修飾の可塑性が議論されている⁶⁾。

H4K20 のメチル化、特に H4K20me3 は、哺乳類動物細胞のペリセントロメアに認められ、SUV4-20H1/2 が主要な酵素であると考えられている⁷⁾。Suv39h を欠損したマウスの ES 細胞では、この H3K20me3 の局在が失われることから、H3K9me3 と H4K20me3 の間に機能的なつながりが考えられている。ショウジョウバエの相同因子の解析から、この酵素をコードする遺伝子の変異が PEV のサプレッサーであること⁷⁾、またマウスの細胞において、H4K20me3 は RB ファミリーによる制御を受け、ゲノムの

安定化に寄与している事が示されている⁸⁾。H4K20 のメチル化は分裂酵母にも見出されるが、ヘテロクロマチン形成の関与ではなく、DNA 二重鎖切断修復との関与が示されている⁹⁾。従って、この修飾の持つ分子的役割の詳細は今後の解析が必要と考えられる。またメチル化修飾以外では、ヒストン H2AK119 のモノユビキチン化修飾が、ポリコーム複合体構成因子の一つである RING1B によって修飾され、不活性化 X 染色体の形成に重要な役割を果たしている³⁾。

5. ヒストンデメチラーゼの役割

ヒストンのメチル化修飾は、アセチル化修飾とは対照的に非常に安定な修飾であり、酵素反応によって直接除去されるのかどうか、様々な議論が交わされていた。しかし、実際に LSD1 と呼ばれるアミン酸化酵素に属するファミリーと、jnjC ドメインを有する水酸化酵素に属するファミリーが、リジン残基のメチル化を酵素的に除去できる事が報告された^{10,11)}。LSD1 ファミリーの酵素はその酵素反応の機序からモノメチル、ジメチルまで脱メチル化でき、トリメチルには反応できないのに対して、jnjC ドメインを有するファミリーは、トリメチル化も含めて全ての状態を脱メチル化できる。個々の脱メチル化酵素の詳細は、別の総説を参照していただきたい^{2,11)}。抑制的な修飾、例えば H3K9、H3K27 の脱メチル化がヘテロクロマチン形成を負に制御し、逆に活性型のマークである H3K4、H3K36 の脱メチル化がヘテロクロマチン形成を促進するという関係が容易に思い浮かぶが、これら脱メチル化酵素のヘテロクロマチンへの関与はまだ詳細には分かっていない。例えば H3K9 の脱メチル化酵素である JHDM3A や GASC1 を培養細胞で過剰発現させると、H3K9 のメチル化の減少と共に HP1 のヘテロクロマチン局在が失われる事が報告されている^{12,13)}。しかし実際にこれらの酵素が、生理的条件下でヘテロクロマチン化に拮抗しているかどうかについては詳しく調べる必要があると思われる。興味深いことに、ショウジョウバエの LSD1 ホモログは H3K4 の脱メチル化活性を有し、PEV を抑圧する変異として単離されていた *Su(var)3-3* 遺伝子の産物であることが報告されている¹⁴⁾。ショウジョウバエの発生段階では、まず *Su(var)3-3* が既存の H3K4 のメチル化を消去し、その後 H3K9 メチル化が付加されるという修飾の経路が考えられている。同様な修飾のカスケードが他の生物種でも存在しているのか興味深い。

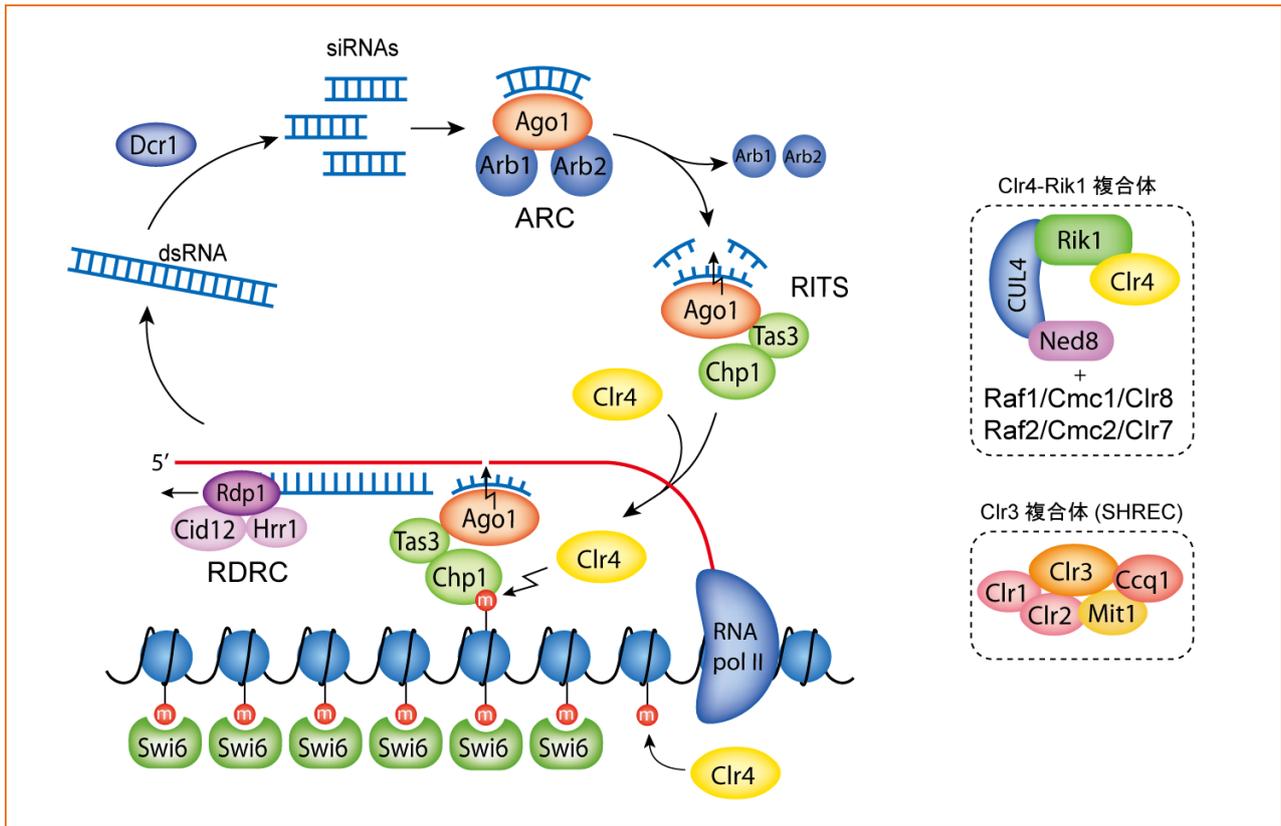


図2 RNAi 経路を介した分裂酵母ヘテロクロマチン形成機構のモデル²¹⁾

(左図)ヘテロクロマチン領域は完全にサイレントな構造ではなく、RNA ポリメラーゼ II によって転写される。この RNA は Rdp1 を含む RDRP 複合体によって二本鎖 RNA に変換される。長い二本鎖 RNA は Dcr1 の働きによって短い二本鎖 siRNA に分解され、この二本鎖 siRNA はいったん Ago1 を含む ARC 複合体に取り込まれる。Ago1 は二本鎖 RNA とともに RITS 複合体へ受け渡され、Ago1 のスライサー活性によって一本鎖 siRNA に変換された後、RNA-RNA の相補性を利用しクロマチンヘターゲットする。詳細な分子メカニズムは不明だが、この RITS のターゲッティングが Clr4 と Swi6 を呼び込み、抑制的クロマチン構造が維持されていると考えられている。

(右図) Clr4 は Rik1、Cul4 を含む複合体として存在しており、この複合体はユビキチンリガーゼ活性を持つことが明らかにされている(文献16、本文参照)。またヒストン脱アセチル化酵素 Clr3 は、Clr1、Clr2 とともに大きな複合体(SHREC)を形成している(文献17)。

II. 分裂酵母のヘテロクロマチン形成機構

1. 分裂酵母のヘテロクロマチン

分裂酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) は、セントロメア、テロメア、そして接合型遺伝子座にヘテロクロマチン特有の構造を有しており、反復配列から構成される一次配列や、その制御に関わるトランス因子が、高等な真核生物との間で高い保存性が認められることから、ヘテロクロマチン研究の優れたモデルとなっている。これらの領域に人為的にマーカー遺伝子を挿入すると、高次クロマチン構造の伝播によってその発現が抑制されるサイレンシングという現象が起こる。このサイレンシングを指標に

したスクリーニングによって、ヘテロクロマチンの制御に関わる因子が単離されてきた。前述のように Swi6 は HP1 の相同タンパク質であり、Clr4 によって触媒される H3K9 のメチル化修飾を認識して結合し、Swi6 自身の多量体形成能によって抑制的クロマチン構造が形成されていると考えられている¹⁵⁾。このヘテロクロマチン領域の低アセチル化には、Clr3、Sir2 という二種類のタイプの脱アセチル化酵素が主に働いている⁴⁾。個々の因子が構成する複合体が生化学的な手法で単離され、遺伝学的なスクリーニングから単離されていた Rik1 が、Clr4 とともに Cul4-DDB1 とよく似た複合体を形成していること¹⁶⁾、また同じくスクリーニングから同定されていた Clr1、Clr2 という

因子が、Clr3 とともに脱アセチル化酵素複合体を形成していることが明らかにされている¹⁷⁾。実際に Clr4-Rik1 を含む複合体が、ヒストン H2B に対してユビキチン化活性を持つことが示されているが、これが本来の基質かどうかはまだ明らかにされていない¹⁶⁾。それぞれの複合体の構成要素の分子機能については、今後の詳細な解析が必要と考えられる。

分裂酵母のヘテロクロマチン形成に関して、ヒストンの脱メチル化酵素の関与も報告されている。まず LSD1 の相同因子 SpLsd1/2 は、H3K4 の脱メチル化を触媒するショウジョウバエの Su(var)3-3 とは対照的に H3K9 の脱メチル化活性を有し、遺伝子のプロモーター領域とヘテロクロマチン境界領域に局在している。遺伝子欠損によって H3K9 のメチル化が境界領域を超えて局在することから、境界領域での H3K9 メチル化の伝播を抑制する働きがあると考えられている¹⁸⁾。また、ヘテロクロマチン境界領域近傍の遺伝子サイレンシングが強くなる変異体の解析から Epe1 と名付けられた因子が単離されている。Epe1 は脱メチル化酵素に保存された jmJc ドメインを持つことから、脱メチル化酵素活性を介してヘテロクロマチンを負に制御する因子であることが示唆されていたが、その酵素活性はまだ見出されていない。ドメイン間で保存されたアミノ酸残基に変異を入れると欠損株と同様の表現型が認められることから、ヒストンを基質としない何らかの水酸化酵素の活性が、ヘテロクロマチンの制御に関わる可能性が示唆されている¹⁹⁾。

2. ヘテロクロマチン構造形成と RNAi

RNAi と呼ばれる現象は、細胞内に導入された短い二本鎖 RNA によって、それと相補的な配列を有する mRNA が特異的に分解される現象として知られ、線虫からヒトに至るまで保存された機構である。面白いことに分裂酵母では、RNAi に関わる代表的な因子 Argonaut、Dicer、RNA-dependent RNA polymerase と良く似た遺伝子が1セットずつ存在し(*ago1⁺*, *dcr1⁺*, *rdp1⁺*)、これらの遺伝子を破壊すると、ヘテロクロマチンに異常をきたす事が発見された。実際にこれらの欠損株では、セントロメア領域からの両方向の転写が検出され、H3-K9 のメチル化の減少、Swi6 の局在の消失などが認められることから、ヘテロクロマチンに由来する RNA が RNAi の機構によってプロセスされ、その過程がヘテロクロマチン形成に関与するという新しい機構が提唱された²⁰⁾。

生化学的な解析から、個々の因子の詳細な分子機構

が明らかになってきている²¹⁾。まず Ago1 は RITS (RNA-induced transcriptional silencing) と ARC (Argonaute siRNA chaperone) という別々の複合体を形成している。RITS 複合体は、Ago1、クロモドメインタンパク質 Chp1、新規因子 Tas3 から構成され、実際にヘテロクロマチンに由来する短い一本鎖 RNA (siRNA) を含んでいることから、高等真核生物における RISC (RNA-induced silencing complex) 複合体のように一本鎖 siRNA の相補性を利用し、ヘテロクロマチン領域へターゲットしていると考えられている²²⁾。一方 ARC 複合体は、二本鎖の siRNA をより多く複合体中に含んでいることから、Dicer に切断された二本鎖 siRNA を RITS へ受け渡す仲介的な役割を果たしていると考えられている²³⁾。もう一つの RNAi 因子である Rdp1 は、Hrr1 (RNA ヘリカーゼ)、Cid12 (ポリ A ポリメラーゼ) とともに RDRC (RNA-directed RNA polymerase complex) 複合体を形成し、新生 RNA を鋳型に二本鎖 RNA の効率的な産生に関与すると考えられている²⁴⁾。RITS 複合体と RDRC 複合体は、互いに相互作用して、ヘテロクロマチンから転写される non-coding RNA 上に局在すること、また最近の解析から、siRNA 産生に関わる Dcr1 が、やはり RITS や RDRP と直接相互作用することが示されている²⁵⁾。これらの結果から、RNA をプラットフォームとしてこれらの複合体が集合し、二本鎖 RNA の合成、短い二本鎖 siRNA の産生、一本鎖 siRNA を利用したターゲティングまでの一連の過程が、クロマチンに近いところで行われている事が示唆されている。興味深いことに、これら一連の過程は siRNA 分解酵素である Eri1 の働きによって負に制御されており、RNAi の機構をヘテロクロマチン領域に限局させる何らかの制御機構が存在しているのかもしれない²⁶⁾。また残された課題として、この RNAi のプロセスがどのように Swi6 や Clr4 を呼び込むのかについては完全には解明されていない。Clr4 の欠損によって RNAi の全システムが破綻するように見えることから、RNAi 機構が単純に上流に位置するわけではなく、RNAi 機構と H3K9 メチル化の間には相互依存的関係があると考えられている。また、RNAi 機能の欠損によってヘテロクロマチン構造に異常が認められるが、一部の染色体領域では RNAi 因子無しでもヘテロクロマチンが維持されている。これは RNAi の機構はヘテロクロマチンを新たに確立する過程に特に必要であり、維持の過程には必須ではないためと考えられている²⁷⁾。

III. エピジェネティック制御機構の普遍性

ここまでヘテロクロマチンに特徴的なヒストン修飾とその制御機構について、また分裂酵母から明らかになったヘテロクロマチンと RNAi 機構との関連について記述してきた。ここで次のような疑問が生じてくるのではないだろうか。それは「RNAi 機構とヘテロクロマチンの関与は普遍的なものなのか?」、また「ヘテロクロマチンとは転写を抑制するための構造ではないのか?」という疑問である。

以下これらの疑問について考察してみたい。

まず RNAi 機構とクロマチン構造変換の関係は、単細胞生物ではアカパンカビや繊毛虫類から、多細胞生物では植物やショウジョウバエ、哺乳類動物細胞に至るまで、広い生物種において報告がなされている^{28, 29}。特に植物で古くから知られる RdDM (RNA-dependent DNA methylation) という現象は、二本鎖 RNA の導入によって相同 DNA 配列に DNA のメチル化修飾が起こる現象であり、その結果ヒストンの修飾変化を伴い遺伝子の発現

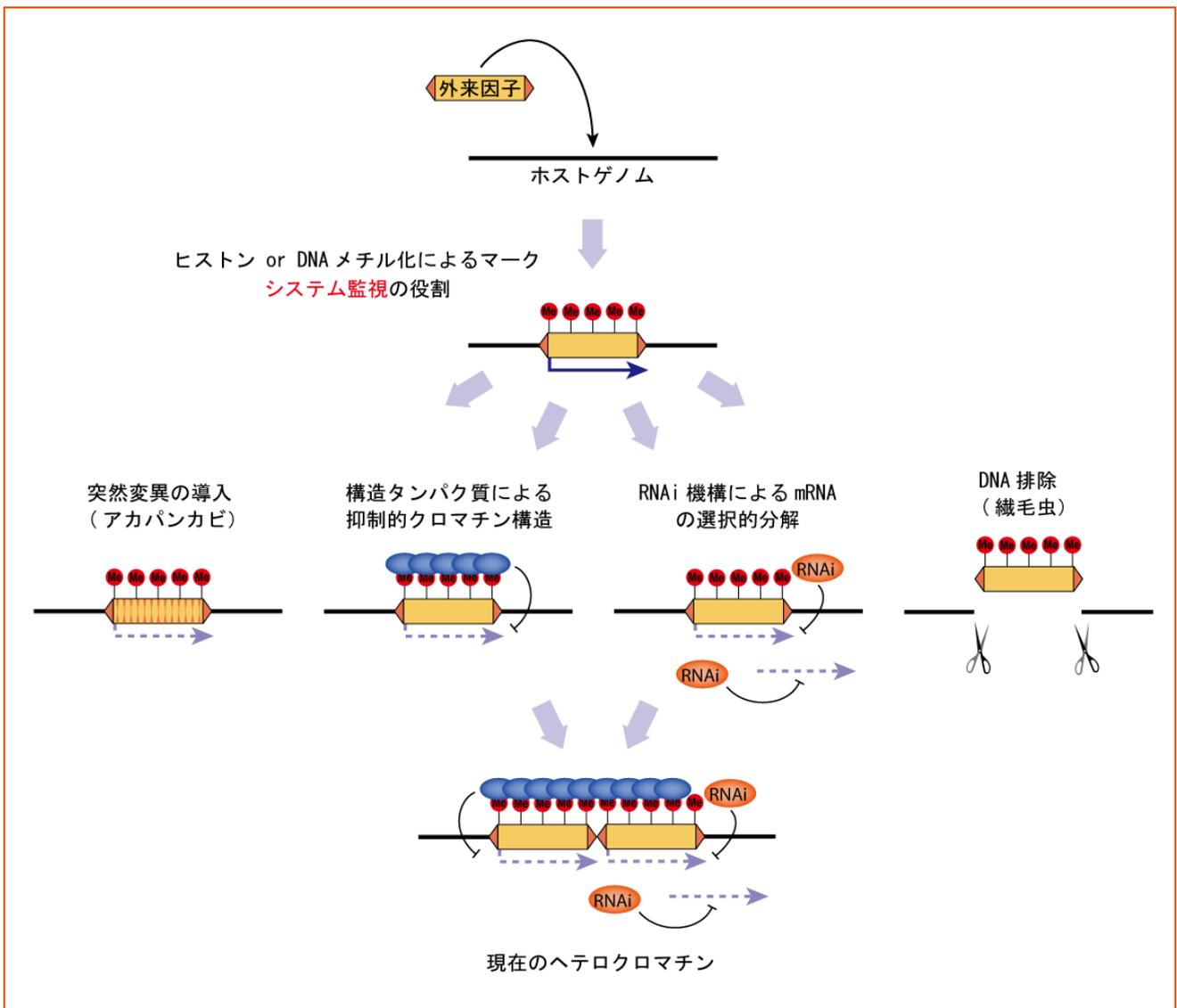


図3 ヒストンのメチル化修飾の果たすシステム管理の役割

ヒストンの H3K9 (あるいは H3K27 や DNA 自身) のメチル化修飾は、外来因子や転移因子、反復配列を認識しそれをマークし、そこからの遺伝子発現や遺伝子増幅を監視する働きがあると考えられる。このマークをどのような機構を用いて実際の「作用 (action)」を起こすかは生物種間で異なり、突然変異の導入 (アカパンカビ)、構造タンパク質による抑制、RNAi 機構による RNA の分解、あるいは選択的 DNA の除去 (繊毛虫) などの「作用 (action)」が行われる。これらの機構の組合せが、現在のヘテロクロマチン構造ではないかと考えられる (本文参照)。

抑制が起こる(嶋本の項参照)。また、アカパンカビの RIP(Repeat-induced point mutation)と呼ばれる現象や、絨毛虫類のゲノム再編の過程において、ヒストン H3K9 のメチル化と RNAi 因子がセットになって機能している。このような観点から考えると、H3K9 のメチル化、DNA のメチル化、そして RNAi 因子によるガイドの機構は、すべて外来因子、あるいは反復配列に対する防御機構として共進化してきたエピジェネティックな制御機構であり、ヘテロクロマチンとは、これらの機能の組合せによって制御されているゲノム領域と考える事ができる。

ヘテロクロマチンとは、その凝縮性の外観と PEV やサイレンシングの表現型から、転写の抑制に働く、非常に強固で不活性な領域と考えられてきたが、実は非常にダイナミックな構造であることを示唆する知見が多く蓄積されてきている。例えば分裂酵母の解析から、RNA ポリメラーゼ II 自身が RNAi の機構、そしてヘテロクロマチン形成に重要な役割を果たしていることが明らかにされている³⁰⁾。また、ヘテロクロマチンに挿入された mRNA のサイレンシングは、実は転写レベルの抑制だけではなく、転写と共役した mRNA の分解がヘテロクロマチン領域近傍で起きていることが示唆されている³¹⁾。このような見地から考えると、ヘテロクロマチンとは、ヒストンの H3K9 メチル化修飾を介して、HP1/Swi6 を呼び込み凝縮性のクロマチンドメインを形成しながら、ヒストンの低アセチル化を伴い転写活性を下げる働きをするが、その構造自体は RNA ポリメラーゼ II の伸長を完全に妨げるものではなく、ある程度の転写を許容しながら、RNAi や他の分解系と協調して機能している構造、と見ることができよう。また別の見方としては、ヘテロクロマチンとは均一な構造ではなく、ある程度の転写活性が許容され、RNAi の作用を常に受けている領域と、全く RNA ポリメラーゼの転写の起こらない不活性な領域が混在したモザイク構造として存在している可能性も考えられる²⁷⁾。一見「中途半端」にも見えるこの抑制的構造が、ヘテロクロマチン全体の機能に本当に必須かどうかは分からない。しかし強固過ぎる構造は、かえって複製や分配や組換えといったゲノム維持の機能と相容れないという可能性も考えられる。従って H3K9 (H3K27) のメチル化は、凝縮クロマチンを規定する修飾というよりはむしろ、ゲノム中に存在する外来因子や反復配列をマークし、その増幅と転写を低いレベルで保つための「システム監視」の修飾ではないかと考えられる。このような役割は、H3K9 メチル化がアカパンカビ

の RIP と呼ばれる機構や、絨毛虫類のゲノム再編にも使われている事実とも良く一致するのではないかと思われる。

文献

- 1) 中山潤一: RNAi とヘテロクロマチン, 蛋白質核酸酵素, vol.51, 2213-2219 (2006)
- 2) 定家真人, 中山潤一: ヒストンのメチル化修飾と高次クロマチン構造の形成機構, 蛋白質核酸酵素, vol.52, 739-746 (2007)
- 3) Trojer, P, Reinberg, D.: *Mol Cell*, **28**, 1-13 (2007)
- 4) Wiren, M., et al.: *EMBO J.*, **24**, 2906-2918 (2005)
- 5) Jenuwein, T., Allis, C.D.: *Nature*, **293**, 1074-1080 (2005)
- 6) Peters, A.H., et al.: *Mol Cell*, **12**, 1577-1589 (2003)
- 7) Schotta, G., et al.: *Genes Dev.*, **18**, 1251-1262 (2004)
- 8) Gonzalo, S., et al.: *Nat Cell Biol.*, **7**, 420-428 (2005)
- 9) Sanders, S., et al.: *Cell*, **119**, 603-614 (2004)
- 10) Shi, Y., et al.: *Cell*, **119**, 941-953 (2004)
- 11) Klose, R.J., Kallin, E.M., Zhang, Y.: *Nat Rev Genet.*, **7**: 715-727 (2006)
- 12) Klose, R.J., et al.: *Nature*, **442**, 312-316 (2006)
- 13) Cloos, P.A., et al.: *Nature*, **442**, 307-311 (2006)
- 14) Rudolph, T., et al.: *Mol Cell*, **26**, 103-115 (2007)
- 15) Nakayama, J., et al.: *Science*, **292**, 110-113 (2001)
- 16) Hornm P.J., Bastie, J.N., Peterson, C.L.: *Genes Dev.*, **19**, 1705-1714 (2005)
- 17) Sugiyama, T., et al.: *Cell*, **128**, 491-504 (2007)
- 18) Lan, F., et al.: *Mol Cell*, **26**, 89-101 (2007)
- 19) Trewick, S., et al.: *EMBO J.*, **26**, 4670-4682 (2007)
- 20) Volpe, T., et al.: *Science*, **297**, 1833-1837 (2002)
- 21) Buhler, M., Moazed, D.: *Nat Struct Mol Biol.*, **14**, 1041-1048 (2007)
- 22) Verdel, A., et al.: *Science*, **303**, 672-676 (2004)
- 23) Buker, S.M., et al.: *Nat Struct Mol Biol.*, **14**, 200-207 (2007)
- 24) Motamedi, M.R., et al.: *Cell*, **119**, 789-802 (2004)
- 25) Colmenares, S.U., et al.: *Mol Cell*, **27**, 449-461 (2007)
- 26) Iida, T, Kawaguchi, R., Nakayama, J.: *Curr Biol.*, **16**, 1459-1464 (2006)
- 27) Sadaie, M., Iida, T., Urano, T., Nakayama, J.: *EMBO J.*, **23**, 3825-3835 (2004)
- 28) Matzke, M.A., Birchler, J.A.: *Nat Rev Genet.*, **6**: 24-35 (2005)
- 29) Bernstein, E., Allis, C.D.: *Genes Dev.*, **19**: 1635-1655 (2005)
- 30) Kato, H., et al.: *Science*, **309**, 467-469 (2005)
- 31) Buhler, M., Haas, W., Gygi, S.P., Moazed, D.: *Cell*, **129**, 707-721 (2007)