

2. ヒストン修飾酵素

中山潤一

2.1. はじめに

原核生物も真核生物も含めて、ほとんどすべての生物は非常に長大なゲノム DNA をコンパクトに細胞の中に収める必要がある。特に真核生物は、ヒストンという高度に保存された塩基性の蛋白質を利用して、DNA をヌクレオソームと呼ばれるユニットにまとめ、さらにこのユニットを高度に折り畳むことで、核という分画内に巧みに DNA を収納している。この基本となるヌクレオソームは、コアヒストンと総称される4種類のヒストン、H2A、H2B、H3、H4 の各2分子ずつで形成される八量体の周りに146 bpの二本鎖DNAが1.75回巻き付いた構造を持っている。このように、真核細胞はゲノムDNAをヌクレオソームと言うユニットで核内に保持しているが、この構造はいったん形成されたらその後まったく変化を受けない不活発な構造ではない。たとえば外界の刺激や発生の段階において、特定の遺伝子を発現する場合、あるいは細胞周期の進行に伴うDNA複製やM期の染色体凝集など、遺伝子発現や染色体構造の変化に伴って動的に変化するという性質もあわせ持っている。それでは、コンパクトにDNAを収納する性質と、ダイナミックに構造を変化させるという両方の性質が、どのようなメカニズムで制御されているのか。各々のヒストンには、安定な八量体を形成する際に重要なカルボキシル末端側の「フォールドドメイン」と、DNAが巻き付いた状態でもヌクレオソーム構造から外に突出するように存在し、特定の二次構造を持たないアミノ末端側の「テールドメイン」という二つのドメインを持っている。前者がDNAの収納に必須な構造体であるのに対し、後者のテールドメインは細胞内で、アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化など様々な翻訳後修飾を受けることが知られている。近年これらの修飾がヌクレオソーム構造のダイナミックな変化に関与し、クロマチンの多様な機能を担っていることが明らかにされてきている。さらに最近では、これらの修飾がDNA上に書かれた遺伝情報を「いつ」あるいは「どこで」発現するかを決める、エピジェネティックな遺伝子発現の制御を担う機構の一つと注目されている。これらの研究の進展には、それぞれの修飾を司る酵素の発見・同定によるところが非常に大きい。本稿では、これまでに明らかにされたヒストン修飾酵素を網羅的にまとめて紹介することにする。それぞれの修飾が持つ生物学的な意義や、各々の修飾の相関についての詳細は、他の優れた総説を参照していただきたい。

2.2. ヒストンテイルと化学修飾

ヒストンテイルの修飾の種類とその部位について、図2・1にまとめた。コアヒストンのテールドメインは、正電荷を持つアミノ酸残基に富んでおり、その中の特定の側鎖がアセチル化、メチル化、リン酸化などの修飾を受けることが明らかにされている。各ヒストンのテールドメインは、それ自身で α ヘリックス等の二次構造はとらず、比較的フレキシブルな構造を持つと考えられ、実際にヌクレオソームの結晶構造解析でも、この部分の構造は決定されていない。その正電荷に富んだアミノ酸組成から、負に帯電したDNAに巻き付くことで、ヌクレオソーム構造の安定化に寄与している可能性が示唆されている。また、これらの正電荷を持つ残基にアセチル基が付加された場合、電荷が変化することでDNAとの相互作用が弱まり、ヌクレオソームの構造変化を伴って転写因子などのDNA結合蛋白質が接近しやすくなることも考えられる[1]。このように酵素的に付加された修飾自身が、ヌクレオソームの構造変化に寄与することも考えられるが、一方で電荷には変化を与えないメチル化修飾が、高次のクロマチン構造形成・維持に必要であり、後述するように、ヒストンH3の9番目のリジンに付加されたメチル化修飾は、ヘテロクロマチン蛋白質の結合を促進するなど、特定の化学修飾が別の蛋白質との相互作用に働く例も報告されてきている[2]。さらに、同じ部位に異なる化学修飾が入る場合、ある

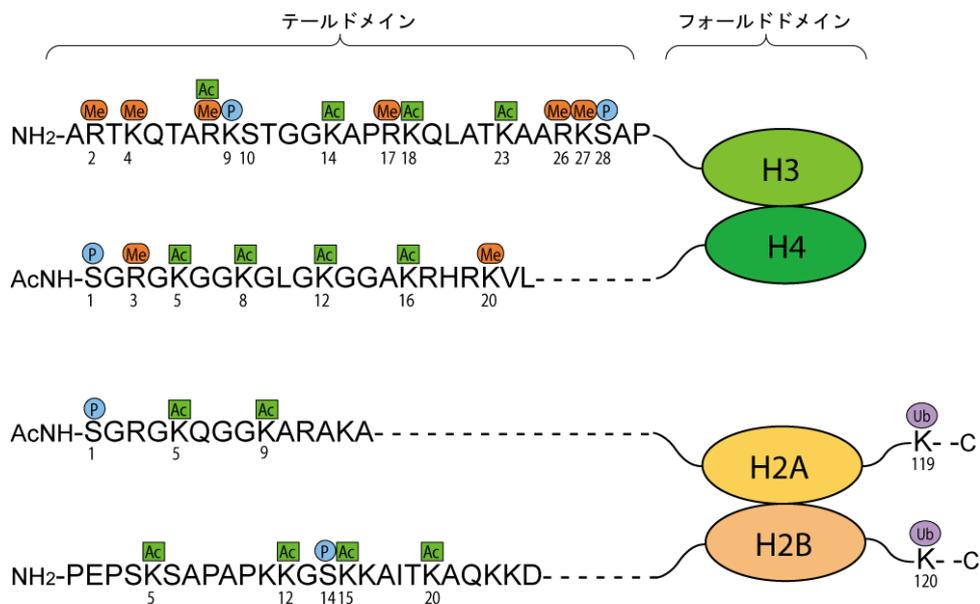


図 2・1 ヒストンの翻訳後修飾とその部位. ヒストンのアミノ末端は塩基性に富み、様々な翻訳後修飾を受ける. この図ではヒストンのテールドメインのアミノ酸配列を1文字表記で示し、アセチル化(Ac)、メチル化(Me)、リン酸化(P)とその部位を表している. ヒストン H2A と H2B はフォールドドメインよりカルボキシル末端(C)に近いリジン残基が、ユビキチン修飾(Ub)を受けることが知られている

いは近隣の修飾がある部位の修飾に影響を与える場合も報告され、異なる酵素が拮抗的に働くという結果も得られつつある. このように、ヒストンのテールドメインに施された修飾の持つ役割は、その修飾自身が持つ化学的性質に加えて、それを認識して結合する蛋白質や、あるいは近隣の部位との相関など、今後様々な側面から検証する必要があると思われる.

2.3. さまざまな修飾とその酵素

2.3.1. ヒストンアセチルトランスフェラーゼ

ヒストンの修飾の中で最も研究が進んでいるのが、このアセチル化とその修飾酵素であろう. ヒストンのアセチル基転移酵素(HAT)は大きく二つのタイプに分類される. 一つは細胞質に存在し、新規に合成されたヒストンを核内に輸送する際に、決められたリジン残基をアセチル化するBタイプのHATである. 逆にAタイプのHATは、主に核内に存在し転写と関連したアセチル化を制御していると考えられている. 最初に単離されたHATは、Bタイプに属する出芽酵母のHat1である. Hat1は様々なヒストン修飾酵素複合体に見出されるRbAp48/46と相同性を有するHat2と相互作用して、*in vitro*でヒストンH4の5番目と12番目のリジンをアセチル化する活性が確認されている. しかし酵母において遺伝子破壊をしても顕著な表現型は見られず、その重要性には不明な点が残されている. 一方、転写活性化との関連から、これまでヒストンアセチル化の研究は、核内に存在するAタイプのHATを中心に大きく進展してきた.

アセチル化されたヒストンを認識する抗体を用いた解析から、古くからアセチル化修飾が転写の活発な領域と関連することが示唆されていたが、直接的な証拠は実際に酵素を単離するまで得られなかった. 1996年、BrownellとAllis等はテトラヒメナの核よりアセチル基転移酵素(HAT)を生化学的に単離・同定し、それが出芽酵母で遺伝学的に単離された転写のコアクチベーターであるGcn5pと高い相同性を有すること、さらにGcn5自身もHAT活性を持つことを明らかにした[3]. この結果から、プロモーターDNAに結合する活性化因子がHATをリクルートすることでクロマチン構造を変化させ、転写活性化に導くというモデルが提唱された. その後、哺乳類Gcn5、PCAF、CREB結合蛋白質(CBP)、p300、TAFII250など、転写に関係する様々な因子にHAT活性が認められ、ヒストンのアセチル化と転写活性化の関わりが、広く認められるようになった.

現在までに様々な生物種からHATが単離されて、その一次構造から大まかな分類がされている(表1)[4]. GNAT(Gcn5-related N-acetyltransferase)ファミリーには、最初に単離されたGcn5と、その相同蛋白質であるPCNAに加えて、

転写の伸長に関わる Elp3 や新生ヒストンのアセチル化を担う B タイプの Hat1 等が含まれる. この GNAT ファミリーに属する HAT が主に転写活性化に関わるのに対して, MYST (MOZ, Ybf2/Sas3, Sas2, Tip60) ファミリーの機能は多岐にわたっている. たとえば出芽酵母の Sas2, Sas3 はテロメアのサイレンシングに関与しており, Sas3 はヌクレオソームのヒストン H3 特異的な HAT 複合体, NuA3 の触媒サブユニットであることが明らかにされている. また同じく出芽酵母の Esa1 は, 酵母の生育に必須であることが確かめられた唯一の HAT であり, ヌクレオソームのヒストン H4 特異的な HAT 複合体 NuA4 の触媒サブユニットである. この Esa1 に高い相同性を示すショウジョウバエの MOF は, 性染色体の遺伝子量補正に関わる MSL 複合体の中に含まれ, ヒストン H4 の16番目のリジンを特異的にアセチル化することが示されている.

この二つの大きなファミリーの他に, p300/CBP, 基本転写因子 (TAFII250), 核受容体コファクターなどの分類がある. 個々の因子についての詳細は省略させていただくが, HAT 複合体が, たとえば細胞周期の進行や DNA 組換え, 修復, さらに複製などといった細胞内のさまざまなプロセスに関与していることが最近明らかにされてきている. また強調すべきこととして, ほとんどの HAT が単独で存在するのではなく, 大きな複合体の中に触媒サブユニットとして含まれることが示されている. 出芽酵母の Gcn5 は, SAGA, ADA, A2 等の複合体に共通して含まれていることが知られており, 異なるターゲットを持つことが示唆されている. 従って, 個々の HAT の持つ機能や基質特異性を理解するには, 今後複合体としての解析を進めていく必要があると考えられる.

表 2・1 主なヒストンアセチル基転移酵素群 (HATs)

ファミリー	HAT (含まれる複合体)	生物種	基質特異性 (複合体)	機能
GNAT	Gcn5 (SAGA, ADA, A2)	酵母-ヒト	H3 >> H4 (H3, H2B)	転写活性化
	PCAF (PCAF)	ヒト, マウス	H3 >> H4 (H3, H4)	転写活性化
	Hat1 (HatB)	酵母-ヒト	H4 >> H2A (H4, H2A)	ヒストン新生
	Elp3 (Elongator)	酵母-ヒト	H2A, H2B, H3, H4	転写伸長
	ATF-2	酵母-ヒト	H2B >> H4	転写活性化
MYST	Esa1 (NuA4)	酵母	H4 >> H3, H2A	細胞周期進行
	MOF (MSL)	ショウジョウバエ	H4 >> H3, H2A	遺伝子量補正
	Sas2	酵母	(H4-K16)	サイレンシング
	Sas3 (NuA3)	酵母	H3, H4 > H2A (H3)	サイレンシング
	MORF	ヒト	H4 > H3	不明
	Tip60	ヒト	H4 >> H3, H2A	DNA 修復, アポトーシス
	Hbo1 (ORC)	ヒト	(H3, H4)	ORC1 に結合
P300/CBP	p300	線虫-ヒト	H2A, H2B, H3, H4	転写活性化
	CBP	線虫-ヒト	H2A, H2B, H3, H4	転写活性化
基本転写因子	TAFII250 (TFIID)	酵母-ヒト	H3 >> H2B	転写活性化
	TFIIIC	酵母-ヒト	(H3, H4 > H2A)	転写活性化
	Nut1 (Mediator)		(H3 >> H4)	転写活性化(RNA pol II)
SRC	SRC1	ヒト, マウス	H3 > H4	転写活性化
	ACTR	ヒト, マウス	H3 > H4	転写活性化

(文献 [4], [23] より改変)

2.3.2. ヒストンデアセチラーゼ

アセチル化修飾に関しては、HAT とは逆にアセチル基をヒストンのリジン残基から取り去る脱アセチル化酵素 (HDAC) も同定されている。偶然にも Gcn5 が HAT であることが報告されたのと同じ 1996 年に、Taunton と Schreiber 等は HDAC を特異的に阻害する薬剤をアフィニティー精製に用いて、ヒトの細胞株から初めて脱アセチル化酵素 HDAC1 を単離した [5]。驚いたことに、この HDAC1 は出芽酵母で転写のコリプレッサーとして単離されていた Rpd3 と非常に高い相同性を有することが分かり、HAT での場合と対照的にヒストンの低アセチル化状態が、転写の不活性な状態と関係していることが示されたのである [6]。その後、Rpd3/HDAC1 は、酵母で遺伝学的に関連のあることで知られていた Sin3 と複合体を形成し、種々の配列特異的 DNA 結合蛋白質 (YY1, UME6, Mad, p53) や核内ホルモン受容体特異的なコリプレッサー (N-CoR, SMRT) との結合を介して、染色体の特定の領域にリクルートされて転写を負に制御する機構が明らかにされた [7]。

出芽酵母には Rpd3 の他に Hda1 という脱アセチル化酵素が報告されており、これまで他の生物種で単離された酵素も、この二つのどちらに相同性を示すかでクラス I (Rpd3 タイプ) あるいはクラス II (Hda1 タイプ) に分類されているが、機能的にどの程度の意味を持つ分類かは定かではない。HAT の場合と同様、HDAC も単独の酵素として存在するのではなく、調べられた限り複数の構成要素からなる大きな複合体を形成していることが明らかにされている。最も解析の進んだヒトの HDAC1/HDAC2 については、まずこれらがヒストンへの結合を促進すると考えられる RbAp48/46 と結合してコアの複合体を作り、このコア複合体が Sin3 を含む Sin3 複合体と、ATP 依存性のヌクレオソームリモデリング活性を有する Mi-2 を含む NuRD 複合体にそれぞれ含まれていることが明らかにされている [7]。それぞれの大きな Sin3, NuRD コリプレッサー複合体が、種々の DNA 結合蛋白質や、組織特異的な転写因子、あるいはメチル化 DNA 結合蛋白質等と相互作用して、細胞内で機能していると考えられている。しかし、これまで一つの HDAC について、その基質特異性が詳細に解析された例は乏しい。これは、一つの HDAC が別々の複合体に共通して含まれた場合、その基質特異性が構成要素によって異なるため、基質特異性の解析を困難にしている可能性が考えられる。また、細胞の中ではアセチル化ヒストンの半減期は数分と非常に短く、非アセチル化状態がデフォルトであると仮定すると、脱アセチル化酵素の役割はアセチル化状態を解除してリセットすることであり、その基質特異性は厳密なものではなく、むしろ HAT 側の基質特異性によって、特定のデアセチル化パターンが規定されているのかも知れない。個々の脱アセチル化酵素の基質特異性に関しては、今後の課題と考えられる。

細胞内には、上述の Rpd3/Hda1 の二つの HDAC に代表される酵素群とは明らかに異なるファミリーの脱アセチル化酵素が存在している (表 2)。出芽酵母の Sir2 はもともと出芽酵母の接合型遺伝子座とテロメアのサイレンシングに関わる因子として単離されたが、後に NAD に依存したヒストン脱アセチル化活性を持つことが報告された。Sir2 が細胞内の NAD 濃度を感知して特定の遺伝子の転写制御を行うことが示唆されており、細胞老化との関連が指摘され今後の展開が期待される (詳細は今井の稿、参照)。

2.3.3. リン酸化修飾

真核細胞では H1, H3 が細胞周期特異的にリン酸化修飾を受ける。H1 は様々なキナーゼの良い基質となることで知られるが、その役割については未だ明らかにされていない。一方 H3 は 10 番目のセリン残基 (Ser10) がリン酸化を受け、その修飾が細胞周期の中でも M 期にのみ起こることから、特に注目され解析が進められている。この Ser10 のリン酸化は、M 期の中でも染色体凝集に先がけておきることから、凝集の開始に重要な役割を果たしているのではないかと考えられている。実際に絨毛虫類 *Tetrahymena* の H3-Ser10 をアラニンに置換した株では、染色体の凝集に異常をきたすことから、Ser10 のリン酸化が染色体凝集に重要な役割を果たすことが示された [8]。細胞内で M 期特異的に Ser10 をリン酸化するキナーゼの候補として、出芽酵母と線虫を用いた解析から Aurora ファミリーキナーゼが [9]、またコウジカビからは NIMA キナーゼが挙げられている [10]。前者のキナーゼについては、遺伝学的に相関がある Gcl7/PP1 フォスファターゼが逆の脱リン酸化反応をしていることが同時に示されている。それぞれのキナーゼは *in vitro* で H3 の Ser10 をリン酸化することができ、変異を導入することで細胞内の H3 のリン酸化が減少することから、実際に M 期特異的なリン

酸化をするキナーゼと考えられている。高等真核生物では Aurora ファミリーキナーゼは A, B, C の3種類存在するが、線虫とショウジョウバエを用いた解析から B タイプが Ser10 のリン酸化に関わることが明らかにされている。

このように、Ser10 のリン酸化は M 期特異的な染色体凝集にも起こるが、静止状態にある細胞が増殖因子の刺激を受けたときに一過的な遺伝子発現に伴って Ser10 のリン酸化が起きることが知られている。このリン酸化が M 期特異的なリン酸化とどのように区別されているのかは興味深いですが、H3 の他の残基のアセチル化修飾の有無が関係していると考えられている[11]。この一過的な増殖刺激によって誘導される Ser10 のリン酸化には Rsk2 キナーゼが働いていると考えられている。このキナーゼを欠損した遺伝病の患者では、増殖刺激によるリン酸化は見られないが、M 期特異的なリン酸化は起きる。このように H3-Ser10 のキナーゼの候補が報告されているが、他のキナーゼを介したリン酸化カスケードの結果として最終的に H3 のリン酸化が起きている可能性もあり、これらが実際に H3 を基質としているかは、さらに詳細な解析が必要と考えられる。

2.3.4. ヒストンメチルトランスフェラーゼ

ヒストンのテールドメインにメチル化修飾があることは古くから指摘されていた。H3 においては、4, 9, 27, 36 番目のリジンと2, 17, 26 番目のアルギニンが、また H4 では20番目のリジン、および3番目のアルギニンがそれぞれメチル化の修飾を受ける(図1)。しかし、実際にメチル基を導入する酵素の分子の実体が明らかにされたのは、実に最近になってからである。ショウジョウバエでは、物理的な染色体の構造変化に伴って、ある遺伝子がヘテロクロマチンの近傍に置かれた場合、その遺伝子の発現が抑制される現象が起きる。この現象は位置効果(PEV: Position Effect Variegation)と

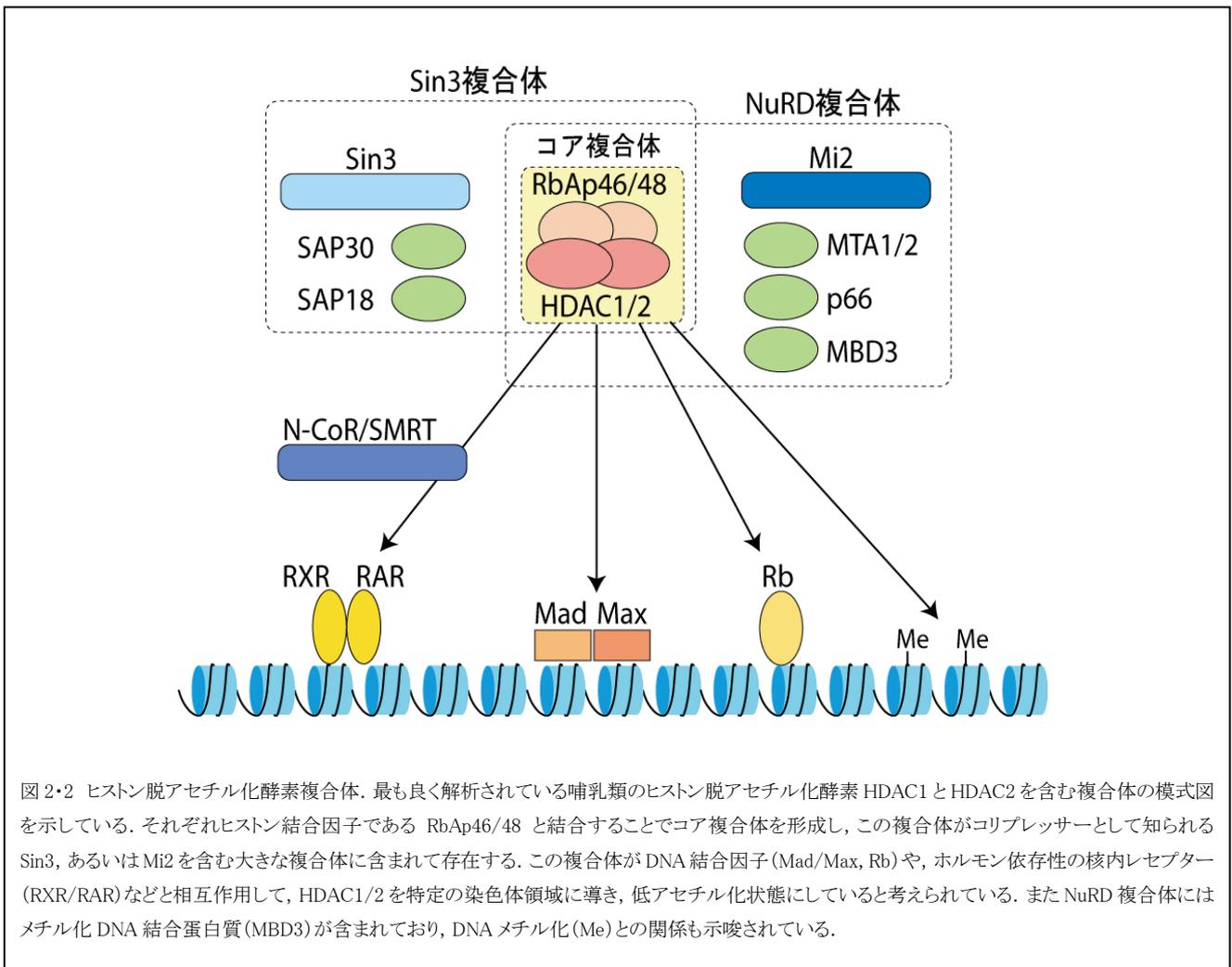


表 2-2 ヒトのヒストン脱アセチル化酵素群 (HDACs)

ファミリー	出芽酵母の 相同因子	HDACs	複合体・結合蛋白質	機能
クラス I	Rdp3	HDAC1	mSin3, NuRD, SMRT, MeCP2, DNMT1	転写抑制
		HDAC2	mSin3, NuRD, MeCP2, DNMT1	転写抑制
		HDAC3	N-CoR, SMRT, HDAC4, 5, TBL1	転写抑制
		HDAC8		転写抑制
クラス II	Hda1	HDAC4	MEF2, N-CoR, SMRT, HDAC3, 14-3-3	転写抑制・筋分化抑制
		HDAC5	MEF2, N-CoR, SMRT, HDAC3, 14-3-3	転写抑制・筋分化抑制
		HDAC6	(基質) α -tubulin	細胞運動
		HDAC7	MEF2, N-CoR, SMRT, HDAC3, 14-3-3	転写抑制・筋分化抑制
		HDAC9/MITR	MEF2, HP1	転写抑制・筋分化抑制
クラス III	Sir2 (NAD ⁺ 依存)	HDAC10	HDAC3	?
		SIRT1~7	(SIRT1 の基質) p53	p53 の機能調節 細胞老化?

呼ばれ、ヘテロクロマチンの高次構造が、近傍の遺伝子領域まで及ぶために起きる現象と考えられている。この効果を増強 (Enhance: E) あるいは抑圧 (Suppress: Su) する一連の遺伝子変異が単離されていた。2000 年に Jenuwein 達は、変異によって位置効果を抑圧する遺伝子の産物である Su(var)3-9 と、そのヒト、及び分裂酵母の相同蛋白質 (SUV39H1, Clr4) が、それぞれ *in vitro* でヒストン H3 の 9 番目のリジン (H3-Lys9) を特異的にメチル化する酵素 (HMTase: histone methyltransferase) であることを報告した [12]。Su(var)3-9 は、クロマチン蛋白質に見出されるクロモドメインを N 末端側に、また進化的によく保存された SET (Su(var), E(z), trithorax) ドメインを C 末端側に持っており、実際の酵素活性は C 末端側の SET ドメインと近傍の領域 (pre-SET, post-SET) に存在することが明らかにされた。その後、この Lys9 がメチル化されたヒストン H3 が、実際にヘテロクロマチン領域に特異的に局在し、またクロモドメインを持つヘテロクロマチン蛋白質のターゲッティングに重要であることが示された [13]。

H3-Lys9 と同様に、4 番目のリジン (H3-Lys4) もメチル化修飾を受ける残基として知られている。上述のように、H3-Lys9 のメチル化がヘテロクロマチンに局在するのは対照的に、H3-Lys4 のメチル化は逆に転写の活発な領域と関連している。H3-Lys4 をメチル化する酵素としては、やはり SET ドメインを共有する Set1 が出芽酵母で同定されている [14]。現在までに、*in vitro* の活性を指標にした生化学的な解析、あるいは SET ドメインを有する既知の蛋白質の酵素活性を解析することで、続々とリジン残基に対する HMTase が同定されてきている (表 3)。特記すべきことに、当初 SET ドメインを持つにも関わらず、それ自身では HMTase 活性が認められていなかった、ポリコーム・Trx グループに属する蛋白質が、細胞内では複合体を形成して実際に HMTase 活性を持つことが最近報告され、SET ドメインの酵素としての機能、及びクロモドメインとの関係が再確認されている [15, 16]。SET ドメインを持つ蛋白質が、主としてリジン残基の側鎖にメチル基を導入するのに対して、アルギニン残基をメチル化する酵素 (PRMT) もこれまでに複数同定されている (表 2) [17]。ただし、PRMT はヒストン以外の蛋白質を基質として認識することも知られており、ヒストンのアルギニン残基へのメチル化が細胞内でどのような役割を持つかは曖昧な点が残されているが、最近の解析では、アセチル化状態との相関から転写活性化との関係が指摘されている [17]。

これまでに挙げた HMTase は、主にヒストンのテールドメインに対する修飾酵素であるが、SET ドメインを持たず H3 のフォールドドメイン内 (Lys79) をメチル化する新しいタイプの酵素も同定されている [18, 19]。出芽酵母ではテロメアの近傍にマーカー遺伝子を挿入した際に、その発現が抑制されるサイレンシングと言う現象が知られている。Dot1 と名付けられた新規の酵素は、もともと変異が入ることでテロメアのサイレンシングに異常をきたす変異体として単離されたもので、酵母からヒトまで非常に良く保存された酵素である。H3 の 79 番目のリジンは、ちょうどヌクレオソームの外側表面

表3 リジン残基に対するヒストンメチル基転移酵素 (HMTase)

メチル化酵素	生物種	基質特異性					機能	
		H3						H4
		K4	K9	K27	K36	K79		K20
SUV39H1/2	ヒト・マウス		○				ヘテロクロマチン維持	
Su(var)3-9	ショウジョウバエ		○				ヘテロクロマチン維持	
Clr4	分裂酵母		○				ヘテロクロマチン維持	
DIM5	アカバシカビ		○				DNAメチル化維持	
KYP	シロイヌズナ		○				CpNpG DNAメチル化維持	
SETDB1	ヒト		○				HP1による転写抑制	
Set1	出芽酵母	○					転写活性化クロマチン領域, サイレンシング	
Set1	分裂酵母	○					転写活性化クロマチン領域	
Set2	出芽酵母				○		転写抑制	
SET8/PR-Set7	ヒト・ショウジョウバエ						○ サイレントなクロマチン構造の維持	
Set9 (SET7)	ヒト	○					転写活性化	
G9a	ヒト		○	○			転写抑制	
E(Z)	ショウジョウバエ		○	○			ポリコム複合体による転写抑制	
EZH2	ヒト			○			ポリコム複合体による転写抑制	
Trx	ショウジョウバエ						Trx複合体による転写活性化	
Ash1	ショウジョウバエ	○	○				○ ホメオティック遺伝子の発現調節	
Dot1	出芽酵母					○	サイレンシング	
DOT1L	ヒト					○	?	

に位置しており、ここにメチル化修飾が起こることでヌクレオソーム構造にどのような影響を与えるのか、今後の研究が期待される。

以上、これまでに明らかにされた代表的な HMTase を紹介したが、ヒストンのメチル化についてはまだまだ解明されるべき点が多く残されている。たとえば、H3-Lys9 のメチル化にはクロモドメインが結合することが明らかにされたが、他の部位のメチル化修飾にも特定の結合蛋白質が存在するのかどうかは興味深い。また、アセチル化の場合と異なりメチル化修飾には一つの側鎖に複数のメチル基が入りうるが、細胞内ではメチル化修飾の数の違いが特定の役割を持っているのか。植物と菌類では H3-Lys9 のメチル化と DNA のメチル化の関係が報告されたが、これは他の高等生物にも同様な関係が存在するのか、等々今後の発展が期待される分野である。

2.3.5. ユビキチン化修飾

ユビキチンは76アミノ酸からなる、進化的に非常に良く保存された蛋白質であり、通常他の蛋白質に翻訳後修飾の形で付加されて機能する。このユビキチンは、蛋白質のリジン残基の・アミノ基に、活性化酵素 (E1: Uba1), 結合酵素あるいは転移酵素 (E2: Ubc), 連結酵素 (リガーゼ: E3) から構成される酵素系の触媒で結合され、選択的な蛋白質の分解機構に導くことで良く知られている。ヒストンも H2A, H2B, H3 のカルボキシル末端がユビキチン化を受けることが知られている。ユビキチン化されたヒストンは細胞内で安定に存在し、もしヌクレオソーム中に取り込まれた場合、クロマチ

ン構造を局所的に変化させることが指摘されていた。実際、このユビキチン化修飾が転写の活性化や複製と関与していると示唆されていたが、ヒストンのユビキチン化がどのような役割を持つのか明らかにされていない。しかし、出芽酵母を用いた解析から、進化的に保存された Ubc である Rad6 が、ヒストン H2B の 127 番目のリジンに対するユビキチン化活性を持つことが明らかにされた[20]。この Rad6 を遺伝子破壊した株では、細胞増殖に異常が起きるため、細胞機能に必須であることが明らかにされたが、さらに最近の報告で、Rad6 破壊株でヒストン H3 の 4 番目のリジンのメチル化が消失し、テロメアでのサイレンシングに異常が出ることを示された[21]。実際にどのような機構で、これら二つの翻訳後修飾が関わっているか詳細は明らかにされていないが、ユビキチン修飾の重要性と共に、一つのヒストン上の翻訳後修飾が別のヒストン分子の修飾に影響を及ぼす可能性を示す結果と考えられる。

2.4. おわりに

以上、これまで明らかにされたヒストン修飾酵素について、特に代表的なものについて紹介した。まだまだ新しいヒストン修飾酵素の発見が続いているが、最近では各々の修飾酵素が大きな複合体の中でどのように制御されているのか、あるいは HAT と HDAC のように相反する酵素活性がどのように調節されているのか[22]、さらに特定の修飾がどのような結合蛋白質をリクルートして細胞内の機能に関わっているのかなど、より深い意味での理解が進みつつある。ヒストンの翻訳後修飾という形で書かれたエピジェネティックな遺伝情報が、今後の研究でさらに明らかにされていくものと期待される。

参考文献

1. Wolffe AP, Pruss D (1996) Targetting chromatin disruption: Transcription regulators that acetylate histones. *Cell* 84: 817-819
2. Strahl BD, Allis CD (2000) The language of covalent histone modifications. *Nature* 403: 41-45
3. Brownell JE, Zhou J, Ranalli T, Kobayashi R, Edmondson DG, Roth SY, Allis CD (1996) Tetrahymena histone acetyltransferase A: A homolog to yeast Gcn5p linking histone acetylation to gene activation. *Cell* 84: 843-851
4. Roth SY, Denu JM, Allis CD (2001) Histone acetyltransferases. *Annu. Rev. Biochem.* 70: 81-120
5. Taunton J, Hassig CA, Schreiber SL (1996) A mammalian histone deacetylase related to the yeast transcriptional regulator Rpd3. *Science* 272: 408-411
6. Wolffe A (1997) Sinful repression. *Nature* 387: 16-17
7. Knoepfler PS, Eisenman RN (1999) Sin meets NuRD and other tails of repression. *Cell* 99: 447-450
8. Wei Y, Yu L, Bowen J, Gorovsky MA, Allis CD (1999) Phosphorylation of histone H3 is required for proper chromosome condensation and segregation. *Cell* 97: 99-109
9. Hsu JY, Sun ZW, Li X, Reuben M, Tatchell K, Bishop DK, Grushcow JM, Brame CJ, Caldwell JA, Hunt DF, Lin R, Smith MM, Allis CD (2000) Mitotic phosphorylation of histone H3 is governed by Ipl1/aurora kinase and Glc7/PP1 phosphatase in budding yeast and nematodes. *Cell* 102: 279-291
10. Souza CPC, Osmani AH, Wu LP, Spotts JL, Osmani SA (2000) Mitotic histone H3 phosphorylation by NIMA kinase in *Aspergillus nidulans*. *Cell* 102: 293-302
11. Cheung P, Allis CD, Sassone-Corsi P (2000) Signaling to Chromatin through histone modifications. *Cell* 102: 263-271
12. Rea S, Eisenhaber F, O'Carroll D, Strahl BD, Sun ZW, Schmid M, Opravil S, Mechtler K, Ponting CP, Allis CD, Jenuwein T (2000) Regulation of chromatin structure by site-specific histone H3 methyltransferases. *Nature* 406: 593-599
13. Nakayama J, Rice JC, Strahl BD, Allis CD, Grewal SI (2001) Role of histone H3 lysine 9 methylation in epigenetic

control of heterochromatin assembly. *Science* 292: 110–113

14. Briggs SD, Bryk M, Strahl BD, Cheung WL, Davie JK, Dent SYR, Winston F, Allis CD (2001) Histone H3 lysine 4 methylation is mediated by Set1 and required for cell growth and rDNA silencing in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genes & Dev.* 15: 3286–3295
15. Czermin B, Melfi R, McCabe D, Seitz V, Imhof A, Pirrota V (2002) *Drosophila* Enhancer of Zeste/ESC complexes have a histone H3 methyltransferase activity that marks chromosomal polycomb sites. *Cell* 111: 185–196
16. Muller J, Hart CM, Francis NJ, Vargas ML, Sengupta A, Wild B, Miller EL, O'Connor MB, Kingston RE, Simon JA (2002) Histone methyltransferase activity of a *Drosophila* polycomb group repressor complex. *Cell* 111: 197–208
17. Zhang Y, Reinberg D (2001) Transcription regulation by histone methylation: interplay between different covalent modifications of the core histone tails. *Genes & Dev.* 15: 2343–2360
18. van Leeuwen F, Gafken PR, Gottschling DE (2002) Dot1p modulates silencing in yeast by methylation of the nucleosome core. *Cell* 109: 745–756
19. Feng Q, Wang H, Ng HH, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Struhl K, Zhang Y (2002) Methylation of H3-lysine 79 is mediated by a new family HMTase without a SET domain. *Curr. Biol.* 12: 1052–1058
20. Robzyk K, Recht J, Osley A (2000) Rad6-dependent ubiquitination of histone H2B in yeast. *Science* 287: 501–504
21. Sun ZW, Allis CD (2002) Ubiquitination of histone H2B regulates H3 methylation and gene silencing in yeast. *Nature* 418: 104–108
22. Kimura A, Umehara T, Horikoshi M (2002) Chromosomal gradient of histone acetylation established by Sas2p and Sir2p functions as a shield against gene silencing. *Nat. Genet.* (advanced online publication)
23. 黒岡尚徳 (2001) ヒストンのアセチル化と転写制御. *実験医学* 19: 2158–2164