

第2章 クロマチンとエピジェネティクス

4. ヒストンのメチル化と クロマチン構造の変化

中山潤一

ヒストンのアセチル化修飾がもたらす転写への影響は、アセチル基転移酵素、脱アセチル化酵素の発見から広く認められるようになった。最近、ヒストンにメチル化修飾を導入する酵素が発見され、アセチル化だけでなくメチル化もクロマチン構造の変化に重要な働きをしていることが明らかにされた。本稿では、最近のメチル基転移酵素の発見に関する一連の結果について概説し、エピジェネティックな遺伝子発現の制御におけるヒストンのメチル化修飾の役割を紹介する。

はじめに

真核生物のゲノム DNA は、ヌクレオソームという繰り返しのユニットに折り畳まれて存在している。高度に折り畳まれた DNA が、その上にコードされた遺伝子を発現あるいは抑制するためには、局所的にクロマチン構造を弛緩、あるいは逆に堅牢なクロマチン構造を保持する必要があると考えられる。このようなクロマチン構造の変化に際して、ヌクレオソームを構成するヒストンの転写後修飾が重要な役割を果たしている。ヒストンの N 末端側には、アセチル化に加え、メチル化、リン酸化、ユビキチン化、ADP リボシル化などの修飾が存在することが古くから知られており、特にアセチル化に関しては、転写の活性化と深く関連していることが多くの研究から分かってきた。しかし、メチル化に関しては、実際に修飾を導入する酵素の分

子情報が得られていなかったため、その生物学的な意義に関しては長い間不明なままであった。メチル修飾を受ける残基については、細胞に放射性のメチルドナー SAM (S-adenosyl methionine) を取り込ませ、抽出したヒストンを解析することで同定されている。ヒストン 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、またヒストン 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)。アルギニンの修飾については、PRMT (protein arginine methyltransferase) ファミリーが、実際にヒストンにメチル基を導入する活性を持つことが明らかにされ、特に転写の活性化との関わりが考えられている¹⁾。しかし、これらのアルギニン・メチル基転移酵素は、ヒストン以外の蛋白質をも基質として認識する事が知られ、ヒストンにおけるアルギニンのメチル化がどの程度クロマチンの

[キーワード&略語]

ヒストン, メチル化, クロモドメイン, SETドメイン

PRMT: Protein arginine methyltransferase

HMTase: Histone methyltransferase

(ヒストンメチル基転移酵素)

SAM: S-adenosyl methionine

PEV: Position effect variegation (位置効果)

SET: S(u(var)), E(z), triThorax

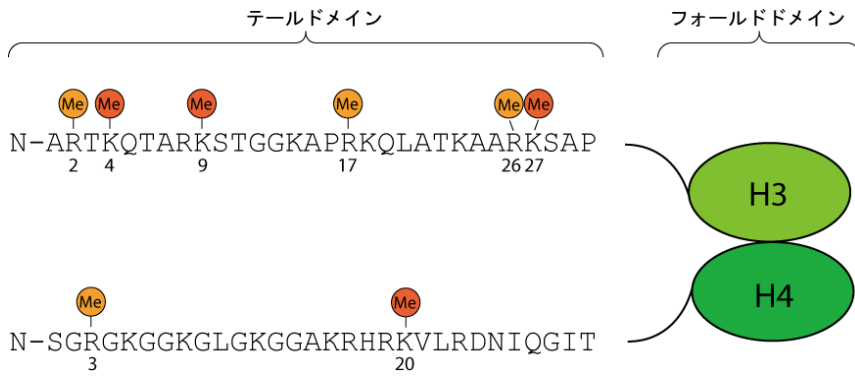
MAT locus: Mating-type locus (接合型遺伝子座)

HDAC: Histone deacetylase

(ヒストン脱アセチル化酵素)

MHC locus: Major histocompatibility complex locus

NuRD: Nucleosome remodeling and deacetylase



ヒストン H3 と H4 の N 末端のアミノ酸配列を 1 文字表記で示している。メチル化修飾を受けるアミノ酸の番号を下に、またリジンへのメチル化(濃い橙)とアルギニンへのメチル化(薄い橙)でそれぞれ表している。

図1 メチル化修飾を受けるヒストンテールの部位

構造変換に関わっているかは定かではない。本稿では、特に最近大きく研究の進展したヒストン H3 のリジンへのメチル基転移酵素について紹介する。アルギニン残基をターゲットとした PRMT ファミリーについては、他の優れた総説を参照していただきたい¹⁾。

1. ヒストンメチル基転移酵素とクロマチン構造

1) H3-Lys9 メチル基転移酵素:

Suv39h1 ファミリー

ショウジョウバエでは、逆位などの物理的な染色体の構造変化に伴って、遺伝子がセントロメアなど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。これはヘテロクロマチン領域のクロマチン構造が、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。位置効果 (PEV: Position Effect Variegation) と呼ばれるこの現象は、DNA の一次配列によらない遺伝子発現の制御を研究する際のマーカーとして用いられ、実際にこの効果を増強 (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る。これらの中で、*Su(var)2-5* 遺伝子は、ヘテロクロマチン蛋白質である HP1 をコードしていることが分かり、PEV が実際にクロマチンの構造の変化によって起きていることが確かめられている²⁾。また、PEV に対して特にドミナントな抑圧効果を示す *Su(var)3-9* の遺伝子産物は、HP1 や Polycomb などの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 末端側に持つ蛋白質である³⁾。哺乳類細胞の相同蛋白質

である Suv39h1 はヘテロクロマチン領域に局在し、HP1 との相互作用をすることが報告されており⁴⁾、また分裂酵母の相同蛋白質である Clr4 は、HP1 の相同蛋白質である Swi6 の局在に重要であることが明らかにされていたが⁵⁾、これら機能については不明であった。しかし、一昨年に Suv39h1 蛋白質が、*in vitro* でヒストン H3 の 9 番目のリジン (H3-Lys9) に特異的にメチル基を導入する酵素 (HMTase: histone methyltransferase) としての活性を持つことが示された⁶⁾。また、その酵素活性は近傍の領域 (pre-SET, post-SET) を含む SET ドメインにマップされ、進化的に良く保存されたこの SET ドメインの持つ機能が初めて明らかにされた (図2)。

2) H3-Lys9 のメチル化とヘテロクロマチン

このように、Suv39h1 ファミリーの持つ *in vitro* での酵素活性が明らかにされたが、実際に細胞内でヒストンを基質としてメチル基を導入しているのか、またその修飾が持つ生理的な役割については不明なままであった。その後、Lys9 がメチル化されたヒストン H3 を特異的に認識する抗体を用いることで、ヒストン H3 が確かにこの酵素の基質であり、さらにこのメチル化修飾がヘテロクロマチンと関係していることが明らかにされた。分裂酵母のセントロメア、テロメア、および接合型遺伝子座 (MAT locus) では、高等動物の場合と同じようにヘテロクロマチン様の構造をとっていることが知られている。この特異抗体を用いてクロマチン免疫沈降実験を行ったところ、H3-Lys9 のメチル化修飾がこれらヘテロクロマチン領域に多量に存在していること、及び分裂酵母の相同蛋白質である Clr4 の遺伝子を破壊した株では、セントロメアと MAT

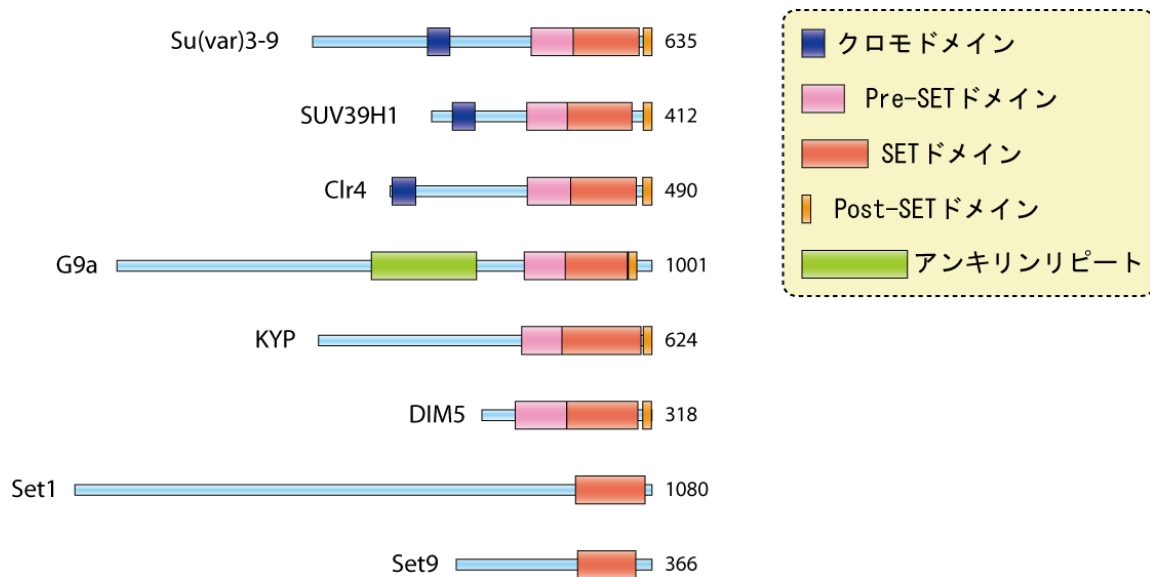


図 2 ヒストン H3 のリジンに対するメチル基転移酵素

これまでに、ヒストン H3 の特にリジン残基に対して活性を持つことが明らかにされた、各メチル基転移酵素の構造を模式的に表している。数字は各蛋白質のアミノ酸数を示している。それぞれ Su(var)3-9(ショウジョウバエ)、SUV39H1(ヒト)、Clr4(分裂酵母)、G9a(ヒト)、KYP(シロイヌナズナ)、DIM5(アカパンカビ)、Set1(出芽酵母)、Set9(ヒト)を表す。活性ドメインである SET ドメインに加え、特徴的なドメイン(クロモドメイン、Pre-SET ドメイン、Post-SET ドメイン、Ankyrin リピート)を色分けして示している。

locus におけるこのメチル化修飾が完全に消失することが確かめられた⁷⁾。この結果は、Clr4 がヘテロクロマチン領域のヒストン H3 にメチル基を導入する主要な酵素であることを示している。さらに、H3-Lys9 のメチル化状態と Swi6 蛋白質の結合の程度に明らかな相関が認められ、ヘテロクロマチン蛋白質である Swi6 の局在に H3-Lys9 のメチル化が重要な働きをしていることが明らかにされた。これら両者の関係は、別の独立な実験からも裏付けられている。ヒトの HP1 を用いた *in vitro* の詳細な解析から、Lys9 がメチル化されたヒストン H3 に、HP1 がクロモドメインを介して結合することが明らかにされた⁸⁾⁹⁾。以上の結果より、Suv39h1 ファミリー蛋白質が H3-Lys9 にメチル化修飾を導入し、HP1 がその修飾を認識して結合することで、ヘテロクロマチンに特徴的な高次のクロマチン構造を形成していると考えられる(図3)。興味深いことに、染色体凝集や一過的な遺伝子の活性化に関与していることで知られる、ヒストン H3 の Ser10 のリン酸化は、*in vitro* での Suv39h1 によるメチル基転移活性を阻害し、また逆に Lys9 にメチル基が入ると、10 番目のリン酸化反応を阻

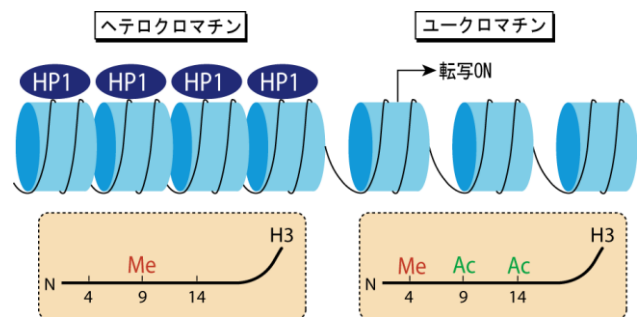


図3 ヘテロクロマチンとユークロマチンを分けるメチル化修飾

ヒストン H3 の Lys9 のメチル化はヘテロクロマチン領域に、また Lys4 のメチル化はユークロマチン領域に局在する。ユークロマチン領域の Lys9 と Lys14 はアセチル化され、転写の活性化に寄与していると考えられている。また、Lys9 がメチル化された H3 へ、ヘテロクロマチン蛋白質である HP1 (Swi6) が結合し、高次のクロマチン構造を形成している。

害することから、これら隣接した修飾は拮抗的に働いているものと思われる⁶⁾。また、分裂酵母での遺伝学的な解析から、Clr4 による H3-Lys9 へのメチル化と、それに引き続く Swi6 の局在には、H3-Lys14 特異的な脱アセチ

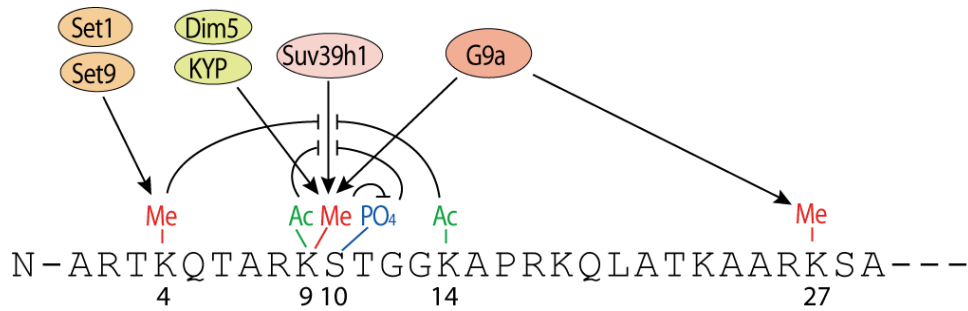


図4 メチル基転移酵素と各修飾との関係

ヒストン H3 の N 末端のアミノ酸配列を1文字表記で示し、メチル化(赤)、アセチル化(緑)、およびリン酸化(青)の部位をそれぞれ示している。また、各メチル基転移酵素を模式的に表し、それぞれの修飾部位を矢印で示している。In vitro の解析から、Suv39h1 による Lys9 へのメチル化活性は、Lys4 のメチル化、Lys9 のアセチル化、Ser10 のリン酸化によって阻害され、分裂酵母を用いた in vivo の解析から、Lys14 のアセチル化によっても阻害される。逆に G9a の Lys9 に対する活性は、Lys4 のメチル化では阻害されない。その他のメチル基転移酵素の活性が、周囲のアミノ酸残基の修飾でどのように影響されるかは明らかにされていない。

ル化酵素(HDAC)、Clr3 の活性が必須であることが明らかにされている(図4)⁷⁾。これらの結果は、ヒストン上の様々な翻訳後修飾が、それぞれ独立に存在するのではなく、相互に関連してクロマチンの構造を規定している事を示す結果と考えられる。

3)ヒストン H3-Lys4 のメチル化と SET1

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存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係していることが明らかにされた。まず、H3-Lys4 へメチル基を導入する酵素活性は、繊毛虫類であるテトラヒメナで初めて見いだされた。繊毛虫類は一般に生殖核である小核と、体細胞核である大核の二種類の核を細胞内に有するが、この酵素活性は転写の活発な大核のみで確認されることから、転写の活性化との関連が指摘された¹⁰⁾。さらに、H3-Lys9 の場合と同様に、Lys4 がメチル化されたヒストン H3 を特異的に認識する抗体を用いて、この H3-Lys4 のメチル化が存在する染色体領域が調べられている。Noma 等は、約 50 kb に及ぶ分裂酵母の MAT locus を、クロマチン抗体沈降法によって詳細に検討し、遺伝子発現が抑制されているヘテロクロマチン領域に Lys9 のメチル化が存在するのに対し

て、Lys4 のメチル化はその周囲の遺伝子に富んだ領域に存在している事を明らかにした(図3)¹¹⁾。また Litt 等のグループは、ニワトリの α -グロビン座で同様な解析を行い、やはり転写の活性化した領域に Lys4 のメチル化が認められることを示している¹²⁾。どちらの報告でも、Lys4 と Lys9 のメチル修飾を分ける境界領域(Boundary)の存在を言及している。しかし、どのようなメカニズムで cis の DNA 配列が境界領域としての機能を果たしているのか、またその方向性を決めているのかは明らかにされていない。

最近、Suv39h1 ファミリー以外で SETドメインを持ち、進化的に良く保存された SET1 蛋白質が、H3-Lys4 へのメチル化に関与していることが明らかにされた(図2)。Briggs 等は、出芽酵母中に7つ存在する SETドメインを持つ蛋白質の遺伝子(*set1-7*)をそれぞれ破壊した株を解析し、唯一 *set1* を破壊した株でのみ in vivo で H3-Lys4 のメチル化が完全に消失する事を示した¹³⁾。この結果から、SET1 が H3-Lys4 のメチル化に必要な因子であることが明らかにされた。Suv39h1 ファミリーと同様に、SET1 においても SETドメインが活性ドメインと考えられるが、大腸菌で発現させた SET1 からは活性が検出されず、活性には他に相互作用する因子が必要なかもしれない。出芽酵母の SET1 蛋白質が、少なくとも7つの蛋白質

からなる複合体に含まれていることが報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。これらの蛋白質の中には、ショウジョウバエのホメオティック遺伝子群の転写維持に必須な因子として単離された、Trithorax 遺伝子群の Ash2 と高い相同性を持つ Bre2 や、X 染色体の量的補正 (dosage compensation) に関わる DPY-30 と良く似た蛋白質が含まれていることが明らかにされ、SET1 が関わる H3-Lys4 のメチル化が、生物種を通じて転写の活性化に関わっていることが示唆されている。出芽酵母で *set1* を遺伝子破壊した株では、H3-Lys4 のメチル化が失われ、遺伝子の転写活性が下がることが推測されるが、実際には、テロメア、MAT locus、リボゾーム DNA でのサイレンシングが緩和されるといふ、逆の表現型が報告されている¹³⁾。この破壊株での表現型が直接的な効果によるものかどうかは、H3-Lys9 のメチル化に関わる Suv39h1 ファミリーに相当する蛋白質が出芽酵母では見出されていない事実も含めて、今後議論されるべき課題と考えられる。

4) SET ドメインを有する他の HMTase

Suv39h1 と SET1 がそれぞれ H3-Lys9 と Lys4 のメチル化に関連していることが明らかにされ、共通して見出される SET ドメインが実際のメチル基転移活性を持つ酵素の活性ドメインであると認められるようになった。これまでに様々な生物種のゲノム配列が明らかにされ、保存された SET ドメインを有する蛋白質をコードしている遺伝子として、これまでに300以上存在することが報告されている。これら全ての蛋白質が、実際に酵素活性を持つかどうかは不明であるが、Suv39h1 ファミリーと SET1 以外でも HMTase 活性を持つことが示されたものがある。まず、ヒトの MHC クラス III 領域に存在する遺伝子の産物である G9a が、ヒストン H3 の9番目と27番目のリジンにメチル基を導入する活性を持つことが報告されている(図4)¹⁶⁾。細胞内で発現させた G9a は、Suv39h1 や HP1 などが局在するヘテロクロマチン領域とは異なる局在を示し、ユークロマチン領域に存在する遺伝子の転写制御に関わっている可能性が示唆されている。また最近になって、ヒストン H3 の Lys4 に特異的にメチル化修飾を導入する酵素が、ヒトの細胞株から生化学的な手法によって単離されている¹⁷⁾¹⁸⁾。Set9 と名付けられた 45 kDa の蛋白質は、

脊椎動物以外では特に高い相同性を示すものは見出されず、高等動物細胞に限られたな機能を持っていると考えられているが、実際の細胞内の機能はまだ明らかにされていない(図4)。

2. ヒストンメチル化と転写調節

これまで述べてきたように、ヒストン H3 の4番目と9番目のリジンのメチル化修飾が、おのおのユークロマチン、ヘテロクロマチンに分布していることが明らかにされた。しかし、これらの修飾がどのように遺伝子発現の調節に関わっているのか、そのメカニズムは不明であったが、最近になってその一端が明らかにされつつある。細胞周期の監視役として働く転写抑制因子である Rb を特異抗体で免疫沈降させると、ヒストン H3-Lys9 に対する HMTase 活性が同時に沈降されることが明らかにされている¹⁹⁾。さらに、SUV39H1 が Rb による転写抑制に対して、コリプレッサーとして働いており、実際に Rb の下流にあるサイクリン E のプロモーター上で、ヒストン H3-Lys9 のメチル化とともに、HP-1 蛋白質がリクルートされていることが分かった¹⁹⁾。これらの結果は、H3-Lys9 の修飾がダイナミックに制御されており、HP-1 の結合と合わせて遺伝子発現の制御に関わっていることを示唆する結果と考えられる。転写の不活性化と関わる H3-Lys9 のメチル化に対して、H3-Lys4 のメチル化は転写の活性化領域に認められる。しかし、最近の研究で H3-Lys4 のメチル化が直接転写の制御に関わるという証拠が得られ始めている。まず、ヒストン H3 のアミノ末端側のテイルには、転写のコリプレッサーである NuRD を含む HDAC 複合体が結合するが、Lys4 がメチル化されたテイルではその結合が大きく阻害されることが示された¹⁸⁾。これは、H3-Lys4 のメチル化が存在することで、HDAC の作用が阻害され、転写の活性化状態を維持していることを示唆している。また、H3-Lys4 のメチル化は、Suv39h1 による *in vitro* の H3-Lys9 のメチル化反応も抑制する(図4)¹⁷⁾¹⁸⁾。これらの結果は、分裂酵母の HDAC である Clr3 が、H3-Lys9 メチル化に必要であるという遺伝学的な研究とも良く合致し、H3-Lys4 と H3-Lys9 のメチル化が拮抗的に作用して、クロマチンの活性・不活性な領域を規定していると思

われる。興味深いことに、Suv39h1 と同じく H3-Lys9 にメチル基を導入する G9a は、H3-Lys4 のメチル化によってその反応が阻害されない¹⁸⁾。G9a が転写の活性化領域に局在していることと考へ併せて、G9a による Lys9 のメチル化は、ユークロマチン領域の一過的な転写の抑制に関わっているのかもしれない。

3. ヒストンメチル化修飾と染色体機能

1) マウス Suv39h と染色体機能異常

ヒストンのメチル化がクロマチン構造の変化や、転写活性化と直接関係していることが明らかにされているが、高等細胞における大きな染色体機能とも関わってきていることが分かってきた。まず、哺乳類動物細胞には Su(var)3-9 と良く似た蛋白質として Suv39h1 と Suv39h2 の二つが存在する。これらの遺伝子を片方ずつノックアウトしたマウスでは、明らかな表現型は観察されない。しかし、両方のマウスを掛け合わせて共に null にしたマウスでは、精子形成の異常に加え、細胞レベルの観察から、染色体の分配異常や染色体数の変化、さらに染色体同士の異常な相互作用などが確認されている²⁰⁾。これらの結果は、ヒストン H3-Lys9 のメチル化が、セントロメアやテロメアなどに特徴的なヘテロクロマチン構造を維持に必須であり、染色体の機能に重要な役割を果たしていることを示す結果と考えられる。

2) X 染色体の不活性化

雌の哺乳類動物細胞では、性染色体として X 染色体が2本存在し、そのうち1本は高度に凝集して不活性化されていることが知られている。この X 染色体の不活性化は、蛋白質をコードしていない Xist RNA の転写量の上昇から始まり、この RNA 自身が不活性化される X 染色体上に局在し、その後ヘテロクロマチン化が引き起こされると考えられているが、その過程にはまだまだ不明な点が多く残されている。Lys9 がメチル化されたヒストン H3 に対する抗体で細胞を染色すると、不活性化された X 染色体が検出され、逆に Lys4 のメチル化ヒストンに対する抗体で染色すると、不活性化 X 上にはシグナルが見られない²¹⁾²²⁾。この結果は、Lys9 のメチル化がセントロメアなどのヘテロクロマチン領域だけでなく、染色体レベル

の不活性化においても、重要なマークとして働いていることを示唆している。X 染色体の不活性化に伴うクロマチンの変化としては、ヒストン H4 の低アセチル化、DNA のメチル化、ヒストン H2A のバリエーションである macroH2A の蓄積などが知られているが、これらは不活性化の比較的后期の段階で起きる現象であり、不活性化の引きがねとなる因子ではないと考えられている。H3-Lys9 のメチル化が、不活性化のどの段階で起きるかについて解析された結果、Xist RNA のコーティングの直後に起きる比較的早期の変化であることが分かり、H3-Lys9 のメチル化が他のクロマチン変化に先立って起きる重要な修飾であることが示唆されている²³⁾。

3) ヒストンのメチル化と DNA のメチル化

DNA のメチル化は、エピジェネティックな遺伝子発現の制御に関わる DNA 上の修飾として、古くから遺伝子発現との関わりが広く研究されてきている。最近一部の生物種において、DNA のメチル化がヒストンのメチル化と密接に関わっていることを示す報告がなされた。アカパンカビの *dim-5* という変異体は、ゲノム DNA 中のメチル化が消失する変異として単離されたものである。その原因遺伝子を単離したところ、Suv39h1 と相同性の高い蛋白質をコードしていることが明らかにされた²⁴⁾。実際に DIM-5 蛋白質は *in vitro* でヒストン H3 にメチル化修飾を

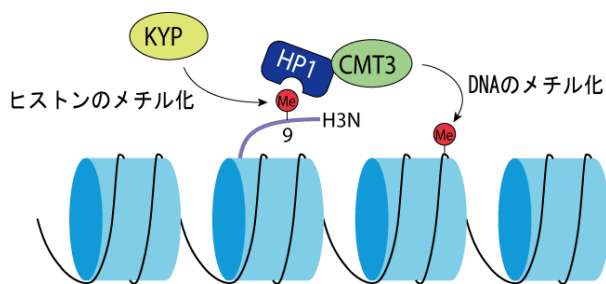


図5 ヒストンのメチル化と DNA のメチル化

アカパンカビを用いた解析から、DNA のメチル化に影響を与える因子としてヒストン H3-Lys9 に対するメチル基転移酵素 (KYP) をコードする遺伝子が単離されている。遺伝学的には、ヒストンのメチル化修飾は DNA のメチル化の上流に位置し、実際に DNA をメチル化する CMT3 が、HP1 との相互作用を通じて Lys9 がメチル化されたヒストンテールに結合することが明らかにされている(文献25より改変)

導入する酵素活性を持ち、特に注目すべきことは、このヒストンのメチル化が DNA のメチル化に対して、遺伝学的には上位に存在していると言うことである。同様な DNA のメチル化との関連を示す結果が、シロイヌナズナでも得られている、シロイヌナズナでは、花の形成に必要な *SUPERMAN*(*SUP*) 遺伝子座の高メチル化状態を引き起こし、*SUP* 遺伝子の発現を変化させる *clk-st* という変異が知られている。この *clk-st* の表現型を抑圧するスクリーニングによって単離された *KRYPTONITE*(*KYP*) という遺伝子が、ヒストン H3-Lys9 特異的なメチル基転移酵素であることが明らかにされた²⁵⁾。この *KYP* 遺伝子に変異が入ると、ゲノム DNA 中のメチル化が失われ、特に CpNpG と非対称の塩基対のメチル化への影響が特に大きい。この表現型は、DNA メチル化酵素 CHROMOMETHYLASE3 (CMT3) をコードする遺伝子の変異と良く似ており、*in vitro* での生化学的な解析から、CMT3 がシロイヌナズナの HP1 との相互作用を通じて、メチル化されたヒストンに結合することが明らかにされた。以上の結果より、*KYP* がまずヒストンの H3-Lys9 にメチル修飾を導入し、このメチル化されたヒストンを認識して HP1 が結合し、CMT3 が HP1 と相互作用して DNA にメチル化を導入するという一連の流れが考えられる(図5)。これらの、アカパンカビとシロイヌナズナから得られた、DNA のメチル化とヒストンのメチル化の関係が、他の生物種でも保存された関係かどうか、今後の研究の進展が期待される。

おわりに

以上、最近のヒストンのリジン残基へのメチル修飾とその酵素に関する進展を簡単にまとめた。修飾酵素の発見によって、ヒストンのメチル化修飾がクロマチンの構造変化と密接に関わっていることが明らかにされた。しかし、細胞中にいったい何種類のメチル基転移酵素が存在し、またそれらがどのように制御されているのか。さらに、他のアセチル化やリン酸化などの修飾とどのようにお互い関係しているのかなど、まだまだ不明な点が多く残されており、今後解明されていくものと思われる。

文献

- 1) Zhang, Y. & Reinberg, D. : Genes & Dev., 15 : 2343-2360, 2001
- 2) Eissenberg, J. C. & Elgin, S. C. R.: Curr. Opin. Genet. Dev., 10 : 204-210. 2000
- 3) Tschiersch, B. et al. : EMBO J., 13: 3822-3831, 1994
- 4) Aagaard L. et al. : EMBO J., 18: 1923-1938, 1999
- 5) Ekwall, K. et al. : J. Cell Sci., 109 : 2637-2648, 1996
- 6) Rea, S. et al. : Nature, 406 : 593-599, 2000
- 7) Nakayama, J. et al. : Science, 292 : 110-113, 2001
- 8) Lachner, M. et al. : Nature, 410 : 116-120, 2001
- 9) Bannister, A. J. et al. : Nature, 410 : 120-124, 2001
- 10) Strahl, B. D. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci., 96 : 14967-14972, 1999
- 11) Noma, K. et al. : Science, 293 : 1150-1155, 2001
- 12) Litt, M. D. et al. : Science, 293: 2453-2455, 2001
- 13) Briggs, S. D. et al. : Genes & Dev., 15 : 3286-3295, 2001
- 14) Roguev, A. et al. : EMBO J., 20 : 7137-7148, 2001
- 15) Nagy, P. L. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci., 99 : 90-94, 2002
- 16) Tachibana, M. et al. : J. Biol. Chem., 276 : 25309-25317, 2001
- 17) Wang, H. et al. : 1207-1217, 2001
- 18) Nishioka, K. et al. : Genes & Dev., 16 : 479-489, 2002
- 19) Nielsen, S. et al. : Nature, 412 : 561-565, 2001
- 20) Peters, A. et al. : Cell, 107 : 323-337, 2001
- 21) Boggs, B. A. et al. : Nature Genet., 30 : 73-76, 2002
- 22) Peters, A. H. et al. : Nature Genet., 30 : 77-80, 2002
- 23) Heard, E. et al. : Cell, 107 : 727-738, 2001
- 24) Tamaru, H. & Selker, E. : Nature, 414 : 277-283, 2001
- 25) Jackson, J. P. et al. : Nature, 416 : 556-560, 2002

<著者プロフィール>

中山潤一: 1999年東京工業大学生命理工学研究科博士課程修了、理学博士。米国コールドスプリングハーバー研究所へ留学後、2001年12月、JST さきがけ21研究員。2002年6月より、理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター、チームリーダー。クロマチン構造の変化と遺伝現象との関連に興味を持って研究を行っている。