

ヒストンコードの語彙をふやそう

ヒストンコードの様々な“部分語彙”を数多く発見することが、部分相互の“関係”を知ることにつながる



Judd Rice

国際生化学・分子生物学会議 (IUBMB) は、今年(2006年)の夏、「Life: Molecular Integration & Biological Diversity (生命：分子の統合と生物多様性)」をテーマに第20回国際会議を、日本の古都、京都で開催した。ここで、コスモ・バイオ株式会社は、南カリフォルニア大学のJudd C. Rice博士の講演を主催した。この講演でRice博士は、ヒストンと呼ばれる一群のタンパク質の翻訳後修飾が、いかに遺伝子活性を調節するかについて解説した。この講演は、まさに会議の主題と歴史的背景を申し分なく結びつけるものであった。ヒストンは全ての真核生物にわたって進化上高度に保存され、遺伝物質であるDNAの機構において根本的な重要性が強調されている。また、ヒストンは、1884年(「クロマチン」という言葉が作られたのとほぼ同時期)に発見され、研究されているタンパク質の中では特に古いものである。こうした意味で歴史的なテーマとも言える。ヒストンは、147塩基対のDNAが取り巻くヌクレオソームと呼ばれる八量体によって組み立てられている。クロマチンの中心的タンパク質としての基本構造と機能は、1970年代にAaron Klugがヌクレオソーム構造を解明して以来知られてきたことだが、生物学的役割の全貌は

この15年ではようやく浮き彫りにされてきた。“ヒストン”は、今回の会議の主題である「分子の統合と多様性」というテーマに最適なことは誰の目にも明らかといえる。

Rice博士は、まず、DNA配列の変化を伴わない遺伝子発現調節であるエピジェネティック調節についての一般的な序論から話題に入り、エピジェネティクスの重要性について、遺伝子変異を伴わずに大規模に行われる細胞特異的な遺伝子発現パターンの多様性の説明を通して、丁寧に解説した。その例として、DNAメチル化やヒストン修飾のような共有結合による修飾だけでなく、siRNAを介した遺伝子サイレンシングも含まれる。

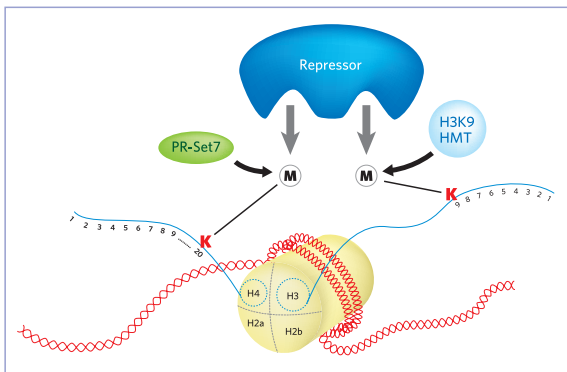
次いで、Rice博士は、高分解能なヌクレオソーム・コアのX線結晶構造解析に話題を移し、エピジェネティック調節を可能にするヌクレオソームの、ヒストンH2A、H2B、H3、H4から成る八量体のコアの外側に存在する、非常に変化しやすいN末のヒストンテールが、1997年当初の研究では見つけられなかったことを解説した。このヒストンテールは、リジンのアセチル化、アルギニンまたはリジンのメチル化、セリンのリン酸化を含み、可逆的な共有結合修飾を受けやすい。さらに、講演の“コア”は、転写を抑制するヒストンH4のリジン20 (H4K20) とヒストンH3のリジン9 (H3K9) の、ふたつの修飾に進んだ。このふたつの修飾は複合体を象徴する修飾で、現在までにマップされたヒストンテールの共有結合修飾の情報は、今なお増え続けており、「ヒストンコード」とも呼ばれている。

特定のリジン残基とH3K9を標的とするメチル基転移酵素は、少なくとも3つのメチル基転移酵素、SUV39H1、G9a、SETDB1によってメチル化を受けやすいが、その間、近隣のリジン (K4) はSET9によって調節される。リジンは1個から3個のメチル基で修飾され得るが、それぞれのメチル化は特異的なメチル基転移酵素によって触媒され、また、特異的なメチラーゼで脱メチル化される。メチル化部位は、それぞれ異なる生物学的機能を持っている。例えば、H4K20はPR-SET7によってモノメチル化され、

Suv4でトリメチル化される。それぞれのメチル化状態に特異的な抗体を作ることができ、例えば、Rice博士は、モノメチルH4K20、ジメチルH4K20、トリメチルH4K20に対する、それぞれに特異的な(珍しいことに近隣の修飾によって影響を受けない)抗体を作製した。Rice氏はこれらの抗体を用いて、H4K20のメチル化状態はサイレントクロマチンの異なった領域を大きく区分けすると同時に、トリメチルH4K20はトリメチルH3K9と共存することを見いだした。更に、モノメチル化されたH3K9とH4K20は同じヌクレオソームを装飾することができる。これが、Rice博士が「トランステール・コード」と呼ぶ3つの例の1番目である。この言葉は、異なるヒストンテールが、互いにメチル化状態に影響することによって現れる、新しいパラダイムを指す。Rice博士は、H3K9のモノメチル化がRP-Set7を介したH4K20のモノメチル化に依存していることを見いだした。重要な点は、これらふたつのヒストン修飾に結合し、転写サイレンシングを引き起こすタンパク質を、Rice博士らのチームが同定したことである。

Rice博士は、現在進めている研究の中で、特異的なH4K20モノメチル化で抑制される遺伝子の同定ばかりでなく、ES細胞の分化や癌の進行の間のH4K20メチル化の変化を調べるためにもメチル化ヒストン特異的抗体を用いている。

この講演は、日本でChemicon社とUpstate社の輸入代理店であるコスモ・バイオ社が、Chemicon社とUpstate社の協力を得て主催した。講演に先だつ挨拶で、コスモ・バイオ社取締役製品情報部長の桜井治久氏は、コスモ・バイオ社が140,000件を超える抗体と80,000件以上の生物活性物質の商品ラインを持つ中で、拡がりつつあるヒストン修飾の分野に焦点を当てていることを強調した。実際に、この言葉を試すような出来事が質疑応答の際に起きた。ある質問者が、Rice博士はH4K20メチル化特異的抗体を誰もが使えるようにする意思があるかどうかを尋ねたのだ。Rice博士は応えた。「あなたがすべきことは、ただ次のコスモ・バイオのカatalog発行を待つだけだ」。コスモ・バイオが今後制作するカatalogでは、クロマチン解析研究用試薬が、今でも十分に“巨大な”カatalogの、かなりの割合を占めることになるだろう。



人と科学のステキな未来へ

コスモ・バイオ株式会社

コスモ・バイオ株式会社

Phone: 03-5632-9610 or 9620 facsimile: 03-5632-9619

http://www.cosmobio.co.jp

e-mail: mail@cosmobio.co.jp