



## エピジェネティック制御機構に新たな役者？ ～新しいヒストン修飾「水酸化」の発見～

### 概 要

九州大学生体防御医学研究所エピゲノム学分野の鷓木元香助教（研究当初は理化学研究所・博士研究員として東京大学医科学研究所 中村祐輔教授の研究室に出向。現在は九州大学生体防御医学研究所エピゲノム学分野 佐々木裕之主幹教授の研究室に所属。）らと理化学研究所 基幹研究所 バイオ解析チームの堂前直チームヘッドと益田晶子博士研究員らは、ヒストン修飾（※1）として「水酸化（※2）」を発見しました。生命の設計図は DNA に書き込まれ「ジェネティック（※3）な情報」と呼ばれています。私たちの体は同じ「ジェネティックな情報」を持つ細胞から成り立っているにも関わらず、心臓の細胞、肝臓の細胞など、細胞は種類によってまったく異なる形態を持ち、異なる役割を担っています。これは「ジェネティックな情報」のうち、どの情報を使うかが細胞によって異なるため、それを規定しているのが DNA のメチル化修飾（※4）やヒストンタンパク質のアセチル化（※5）やメチル化（※6）といった修飾に代表される「エピジェネティック（※7）な情報」です。「エピジェネティックな情報」がどのような形で蓄えられ、読み取られるのかの研究は進んできているものの、全貌の解明は今後の課題です。今回の研究グループの発見は、このエピジェネティックな制御機構を深く理解する上で役立つことが期待されます。

本成果は、米国学術誌「The Journal of Biological Chemistry」電子版に 2013 年 1 月 9 日付けで公開され、2013 年 3 月 1 日号の印刷版に掲載予定です。

### ■内 容

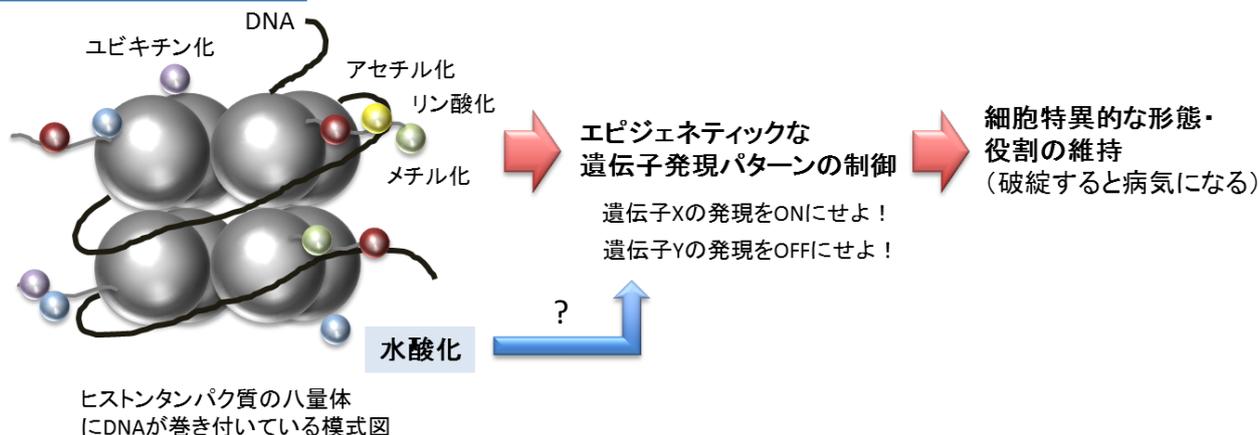
研究グループは各種のがんで発現が高い UHRF1 というタンパク質の研究をしている過程で、JMJD6 という水酸化酵素が UHRF1 と結合することを見出しました。UHRF1 はエピジェネティックな情報の 1 つであるヒストンタンパク質（以下ヒストン）のメチル化を認識するタンパク質として知られていましたので、「JMJD6 が UHRF1 とともにヒストンの近傍にいるのであれば、JMJD6 はヒストンを水酸化するのではないか」と考えました。

そこで JMJD6 野生型マウスとノックアウトマウス（※8、九州大学生体防御医学研究所免疫遺伝学分野 福井宣規主幹教授 提供）の胎仔（※9）からヒストンを抽出し、高感度のアミノ酸組成解析（※10、堂前・益田研究チームがこの研究のために開発）という方法で分析したところ、JMJD6 が存在する野生型のマウスから抽出したヒストンには水酸化修飾が存在するのに対し、JMJD6 が存在しないノックアウトマウスから抽出したヒストンにはこの修飾が存在しないことが分かりました。

このことから、ヒストンには「水酸化」というこれまでに報告のない修飾が施されることと、その修飾を付加する酵素が JMJD6 であることが分かりました。ヒストン研究の歴史は 100 年以上になりますが、これまで「水酸化」は発見されていませんでした。今回研究グループがこの修飾を見つけることができたのは、技術革新に依るところも大きいと思われます。

JMJD6 のノックアウトマウスは周産期致死で、個体発生の途中で異常が起き、産まれてくることができません。また、JMJD6 は予後の悪い乳がんが発現が高いことが他グループから報告されており、研究グループも JMJD6 の発現が 80% 近くの肺がんが高いことを見出しています。よって JMJD6 は個体発生や発がんにおいて重要な役割を果たしていると考えられ、JMJD6 によるヒストン水酸化の生体内における役割の解明に向け、現在研究を行っているところです。研究グループは試験管内で酵素反応を行い、水酸化されたヒストンはアセチル化やメチル化といったその他のヒストン修飾を受けにくくなっていることを明らかにしました。よって、生体内でもヒストンの水酸化は他のヒストン修飾との相互作用を介して、エピジェネティックな情報制御機構に関与している可能性があります。

## エピジェネティックな情報



## ■今後の展開

近年、がんやアレルギー性疾患、精神疾患など様々な病気はエピジェネティックな制御機構が破綻して、細胞が本来担っている役割を果たさなくなることが一因で起こることが、徐々に分かってきました。ヒストンの「水酸化」がどのような役割を生体内で果たしているのかは未だ明らかではありません。今後この新規のヒストン修飾の役割を解明し、エピジェネティックな制御機構を深く理解することで、個体発生および様々な病気の理解と、将来的には創薬につながる可能性があります。

## 【用語解説】

### (※1) ヒストン修飾

ヒストンとは、非常に長い分子であるDNAを巻き付けて、細胞の核内にコンパクトに納める役割をしているタンパク質です。ヒストンにはH1, H2A, H2B, H3, H4の5種類があり、このうちH2A, H2B, H3, H4の4種類(コアヒストンと呼ばれています)が2つずつ集まってヒストン八量体を形成しています。この八量体の周りにDNAが巻き付いています。ヒストンタンパク質の末端部は尻尾のように見えることから「ヒストンテール」と呼ばれていて、ここに後述するアセチル化、メチル化といった修飾が付加され、それが暗号として働き、遺伝子の発現のオン/オフなどを調整していることが分かっています。

### (※2) ヒストンタンパク質の水酸化

今回研究グループは、ヒストンのリジンというアミノ酸の5位の炭素に、JMJD6が水酸基(OH-)を付加することを発見しました。この現象を、ヒストンの水酸化と表現しています。

### (※3) ジェネティックな情報

DNAに書き込まれた遺伝暗号のことで、すべての細胞は同じジェネティックな遺伝暗号を持っています。具体的には、DNAはアデニン(A)、チミン(T)、グアニン(G)、シトシン(C)という4種類の塩基から成り立っており、この並び順が遺伝暗号となって、生命の設計図となっています。

### (※4) DNAのメチル化

前述した4つの塩基(A, T, G, C)のうち、シトシン-グアニンという順番で並んでいる場所のシトシンにメチル基(CH<sub>3</sub>-)が付加されると、それが特別な暗号となり、遺伝子の発現に影響します。正確にはシトシンのメチル化ですが、慣習的に、このシトシンのメチル化がDNAのメチル化と呼ばれています。細胞の種類によってメチル化されるシトシンは異なり、細胞の種類ごとに同じジェネティックな情報から、異なる遺伝子を発現させるメカニズムの1つとして、このDNA(シトシン)のメチル化は重要な役割を担っています。

(※5) ヒストンタンパク質のアセチル化

上述したヒストンタンパク質のテールと呼ばれる部分は正電荷を帯びており、負電荷を帯びている DNA と強く結合しています。このテール部分のリジンにアセチル基 (CH<sub>3</sub>CO-) が付加されると、ヒストンの正電荷が中和され、ヒストンと DNA との結合が弛み、遺伝子の発現がオンになることが知られています。

(※6) ヒストンタンパク質のメチル化

ヒストンのテール部分のリジンもしくはアルギニンにメチル基 (CH<sub>3</sub>-) が付加されると、その修飾を認識して結合するタンパク質がやってきて、やってきたタンパク質の種類によって、遺伝子の発現がオンになる場合とオフになる場合があります。

(※7) エピジェネティックな情報

上述した DNA のメチル化やヒストンのアセチル化・メチル化は、細胞の種類ごとに異なる場所に付加されており、これが同じジェネティックな情報を持つ細胞から、異なる遺伝子を発現させる上で重要な役割を果たしています。このように DNA に書き込まれた遺伝暗号のうち、どの情報を使えば良いかを指示する情報を、エピジェネティックな情報と言います。ちなみに「エピ」とは「後の」という意味の接頭語で、ジェネティックな情報が 1 次情報とすれば、エピジェネティックな情報は 2 次情報となります。

(※8) ノックアウトマウス

調べたい遺伝子を欠失させたマウスのことで、調べたい遺伝子を欠失させることで現れる表現型から、その遺伝子の生体内における真の機能を探るために、生物学の分野で非常によく使われています。研究グループは JMJD6 遺伝子を欠失させたマウスを用い、JMJD6 がないとヒストンが水酸化されないことから、JMJD6 がヒストンを水酸化する酵素だということが分かりました。

(※9) 胎仔

個体発生に重要な遺伝子を欠失させたノックアウトマウスの胎仔 (ヒトでは胎児と表記) は産まれてくることができず、成体の研究が不可能である場合があります。JMJD6 ノックアウトマウスはこのケースで、成体での研究ができなかったため、研究グループでは胎仔を用いて研究しました。

(※10) アミノ酸組成解析

タンパク質は 20 種類のアミノ酸のさまざまな組み合わせでできており、調べたいタンパク質に、どのようなアミノ酸がどれだけ含まれているのかを調べる方法です。研究グループはヒストンを塩酸処理して、アミノ酸を 1 つ 1 つバラバラにして、それを高速液体クロマトグラフィーという方法で分離・検出し、バラバラにしたアミノ酸の中に、水酸化されたリジンが含まれていることを発見しました。

## ■論文

Unoki, M., Masuda, A., Dohmae, N., Arita, K., Yoshimatsu, M., Iwai, Y., Fukui, Y., Ueda, K., Hamamoto, R., Shirakawa, M., Sasaki, H. & Nakamura, Y. Lysyl 5-Hydroxylation, a novel histone modification, by Jumonji domain containing 6 (JMJD6). *J. Biol. Chem.* 2013 doi:10.1074/jbc.M112.433284

### 【研究に関するお問い合わせ先】

○九州大学 生体防御医学研究所  
エピゲノム学分野 助教  
鵜木 元香 (うのき もとこ)  
TEL : 092-642-6760  
FAX : 092-642-6799  
Mail : [unokim@bioreg.kyushu-u.ac.jp](mailto:unokim@bioreg.kyushu-u.ac.jp)

○独立行政法人理化学研究所 基幹研究所  
ケミカルバイオロジー研究基盤施設  
バイオ解析チーム  
堂前 直 (どうまえ なおし)  
TEL : 048-467-9510  
FAX : 048-462-4704  
Mail : [dohmae@riken.jp](mailto:dohmae@riken.jp)

### 【広報に関するお問い合わせ先】

○九州大学 広報室  
〒812-8581 福岡市東区箱崎 6-10-1  
TEL : 092-642-2106  
FAX : 092-642-2113  
Mail : [koho@jimu.kyushu-u.ac.jp](mailto:koho@jimu.kyushu-u.ac.jp)  
URL : <http://www.kyushu-u.ac.jp>

○独立行政法人理化学研究所  
広報室 報道担当  
〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1  
TEL : 048-467-9272  
FAX : 048-462-4715  
Mail : [ex-press@riken.jp](mailto:ex-press@riken.jp)  
URL : [http://www.riken.go.jp/index\\_j.html](http://www.riken.go.jp/index_j.html)