

遺伝子発現の制御機構としての ヒストン修飾の発見

デビッド・アリス博士

1951年3月22日生まれ（62歳）
米ロックフェラー大学クロマチン生物学・エピジェネティクス研究室長
Joy and Jack Fishman 記念教授

概要

私たち人間の体は、約60兆個の細胞から構成され、そのほとんどが同じ遺伝子（DNA：デオキシリボ核酸）を持っています。それなのに皮膚、肝臓、脳神経など臓器ごとに違う形と機能を表すのはなぜなのでしょう。米国の生化学者デビッド・アリス博士は、1990年代の研究で染色体に含まれるヒストンというタンパク質を化学修飾する酵素が「遺伝子の活性制御」に重要な役割を果たしていることを発見。その成果は、生物が一つの受精卵から育っていく「発生」のメカニズムの解明や、ヒストンの化学修飾異常が関与したがんの治療薬の開発などに大きく貢献しています。

同じ遺伝情報を持つ細胞から なぜ多様な臓器が生まれるのか

生物の細胞の核にあるDNAは、いわば生命の「設計図」。1953年にワトソンとクリックがDNAの二重らせん構造を発見して以来、科学者たちはDNAに書き込まれた情報がどのように生命現象を引き起こしているのかを解き明かそうとしてきました。1990年代には、私たちヒトのDNAの全塩基配列（ゲノム）を解読しようというヒトゲノム計画が開始され、二重らせん構造発見から50年目の2003年に完了しました。

では、DNAの塩基配列が分かれば生命現象のすべてを理解することができるのでしょうか。その答は残念ながら「ノー」です。ヒトゲノム計画が進んでいた頃、同時に分かってきたのは、DNAの遺伝情報そのものだけではなく、各細胞で遺伝情報の一部が選択的に発現される仕組みが存在しており、しかもそのシステムが生命現象に極めて重要だということです。

例えば、人間の体には約300種類の細胞がありますが、ごく一部の例外を除くと、ほとんどが同一のDNAを持っています。同じDNAなのに皮膚細胞や肝細胞など別々の形と機能を表します。しかも、これらの細胞の特徴は分裂した後もそのまま引き継がれます。

このようにDNAの配列の変化を伴わない染色体の制御メカニズムを研究する学問領域がエピジェネティクスです。エピジェネティクスには「DNAのメチル化」という現象など、いくつかの研究テーマがあります。デビッド・アリス博士は1996年に真核生物（細胞のなかに核を有する生物）の染色体を構成するタンパク質である“ヒストン”にアセチル化という化学的変化（ヒストン化学修飾）が起こることが、遺伝情報の発現制御に関わっていることを初めて明らかにし、エピジェネティクスの発展に貢献しました。

Real Lab の魅力に取り憑かれ 遺伝子発現制御機構に挑戦

アリス博士は、1951年に米国オハイオ州南西部の拠点都市、シンシナティで生まれ、高校卒業後はシンシナティ大学に入学しました。生物学を専攻したのは、医学校へ進学するためでしたが、指導教官は医学の発展に欠かせない、もう一つの最前線でもある「基礎研究」（博士はこれを“Real Lab”と表現しています）を一度経験することを提案しました。このとき博士は基礎研究の魅力、とくに発生学に夢中になり、1978年にインディアナ大学大学院で生物学の博士号を取得しました。

ロチェスター大学を経てバージニア大学医療システムを研究拠点とした博士は、ショウジョウバエなどさまざまな生物を用いて染色体の機能に関する研究を行いました。やがて主な研究対象となったのは単細胞生物テトラヒメナです。テトラヒメナの細胞核は、小核と大核に分かれており、小核は普段は活動せず、まるで高等生物の生殖細胞のように細胞分裂によって受け継がれ、細胞の活動は大核のDNAを元に行われます。

1990年代に入りアリス博士が、研究グループの最重要の研究テーマに決めたのは、テトラヒメナの染色体を構成するヒストンの研究です。では、ヒストンとはどのようなものなのか。私たちの細胞のDNAを引き伸ばすと約2メートルの長さになります。この「長いひも」を直径わずか10マイクロメートルほどの細胞核にきちんと収めるときに役立っているのがヒストンです。DNAは粒状のヒストンに“クルクル”と約2回巻き付くことでヌクレオソームという単位になり、ヌクレオソームの繰り返し構造がらせん状につながることで、染色体の中でクロマチンという構

図1 DNAの折りたたみ構造

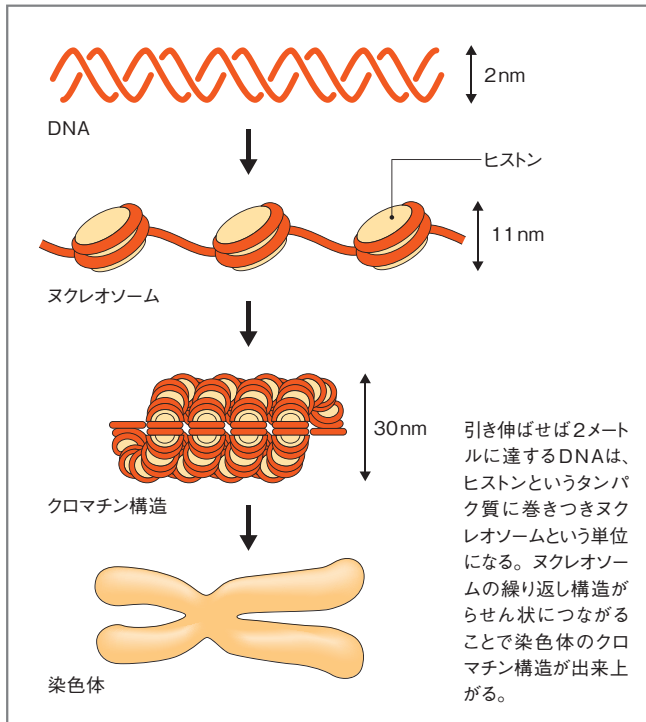
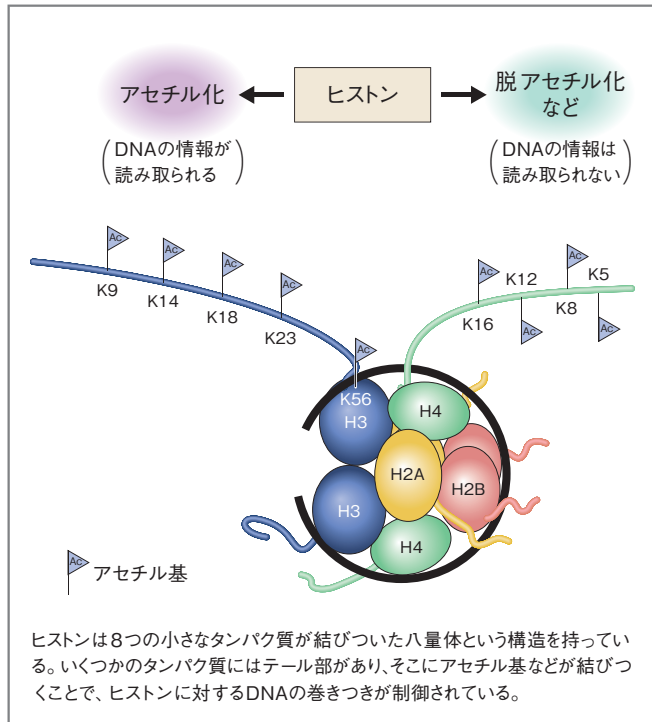


図2 ヒストンテールと化学修飾



造が出来上がるのです(図1)。

研究者たちがヒストンに注目したのは、DNAのうち細胞の活動に使われていない領域はヒストンに強く結合し、逆に塩基配列の情報が使われているときはヒストンから離れ、ゆるくほどかれた状態になることです。いったい、どんな物質がDNAとヒストンの結びつきを調節しているのか。博士の研究チームは、テトラヒメナが活動しているときに大核のヒストンに起きている化学的变化(化学修飾)が活動を停止している小核とどう異なるかを明らかにすることに挑戦し続けました。

それは世界中の他の研究グループと繰り広げられる熾烈な競争でした。そして1996年、遺伝情報が読み取られている領域のヒストンでは、アセチル基を結びつけるヒストンアセチル化酵素が働いていることを明らかにしたのです。そして、ヒストンアセチル化酵素とその働きを抑制するヒストン脱アセチル化酵素のバランスによって、遺伝子発現が制御されることを明らかにし、ヒストンの化学修飾によるクロマチン構造の変化が遺伝子の活性制御そのものであることという事実を初めて証明しました。

ヒストン化学修飾の研究が新時代の医療の創出に貢献

アリス博士の研究グループによる発見をきっかけに、染色体の機能に関する研究は急速に進みました。アセチル基だけでなくメチル基などいくつかの物質

がヒストンに結びつく(化学修飾する)ことも明らかになりました。ヒストンの構造を少し詳細にみていくと8つの小さなタンパク質が玉のように結びついた八量体(ヒストンオクタマー)という構造を持っています。八量体からは「テール(尾)」と呼ばれるタンパク質が飛び出ています。テールに結びつく複数の化学修飾のパターンが暗号(コード)のように働き、遺伝子発現を調節しているのではないかという「ヒストンコード仮説」も提唱され、現在でも研究が進められています(図2)。

アリス博士らの研究は、実際の医療の進歩にも貢献しています。例えば、がんの発症には遺伝子の異常だけでなくヒストン化学修飾のようなエピジェネティクスの異常も関与していることが分かってきました。一部のがん細胞ではヒストンのアセチル化が低下しているという報告が相次ぎ、ヒストンアセチル化酵素とヒストン脱アセチル化酵素のバランスを修復する分子標的薬、HDIs(ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤)が提唱されてきました。そして、2006年にアメリカで承認された初のHDIsである皮膚T細胞リンパ腫治療薬「ボリノスタット(Vorinostat)」を皮切りに、いくつかの新しい医薬品の開発が続けられています。

このほかヒストン化学修飾は生物の発生を司る重要なメカニズムでもあり、iPS細胞を用いた再生医療の進歩にも貢献しています。アリス博士が切り拓いたヒストン化学修飾の研究は、今後も生命科学の発展の重要な分野となり続けることでしょう。