

シンポジウム「クロマチン構造のダイナミクス」

低容量反応ストレス

京都大学大学院生命科学研究科

石川冬木先生

生体は環境の変化に適応する必要があるため、生体の表現型を決定する遺伝子機能やクロマチン機能も環境の変化に応じて適応的反応をするものと思われるが、その詳細は知られていない。正常な哺乳類細胞に種々の低容量ストレスを負荷すると、細胞は非可逆的な増殖停止をはじめとする一群の特徴的な反応を示す。この状態は細胞老化と呼ばれ、がん抑制機構のひとつとして理解されている。特に、老化細胞では、SAHF (senescence-associated heterochromatin focus)と呼ばれるゲノムワイドなヘテロクロマチン形成が観察され、環境変化に対するクロマチン反応として興味深い。その形成機構は不明である。我々は、老化細胞ではリンカーヒストン H1 が消失し、HMG-A 蛋白質が増加することが、SAHF 形成に重要な役割を果たしていることを見いだした。老化細胞は、ヒストン H1 が消失する体細胞としては初めての例である。

Position effect variegation から見えてきたクロマチンダイナミクス

国立遺伝学研究所

広瀬 進先生

1930年にアメリカの遺伝学者 H. Muller は、ショウジョウバエの赤い眼の色を支配している *white(w)* 遺伝子座が染色体の逆位によってセントロメア周辺のヘテロクロマチンの近傍に転座すると、確率論的に発現したり、抑制されたりして、しかもその発現もしくは抑制状態が細胞分裂を経て維持されるため、赤白斑の眼を生じることを発見した。これが **position effect variegation (PEV)** である。マウスでも毛の色を支配する *agouti* 遺伝子の発現に関して PEV が知られている。

ヘテロクロマチンでは Su(var)3-9 がヒストン H3K9 をメチル化し、それを認識して HP1 が結合する。HP1 は別の Su(var)3-9 をリクルートし、それが隣接するヌクレオソームのヒストン H3K9 をメチル化することを繰り返してヘテロクロマチンは周辺に広がっていく。こうしてヘテロクロマチンが *w* 遺伝子座に侵攻すると *w* の発現が抑制される。一方、ヘテロクロマチンの近傍で *w* の発現が維持されるメカニズムは PEV の発見から 3/4 世紀を経ても不明であった。

われわれは、*w* 遺伝子の下流に (GA)₈ 配列があり、ここに GAGA 因子-FACT 複合体が結合してクロマチンのリモデリングを誘起し、K9 メチル化ヒストン H3 をバリエーションヒストン H3.3 に置換することにより、ヘテロクロマチンの侵攻を阻止して *w* 遺伝子の発現が維持されることを見出した (T. Nakayama et al., *Genes & Dev.* 21, 552-561, 2007)。

このように PEV の解析から、クロマチンリモデリング、ヒストンの修飾と置換、クロマチンタンパク質の結合と解離など、ダイナミックに変動するクロマチンの実態が見えてきた。