

環境要因によるエピゲノム変化とその遺伝

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2016-03-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石井, 俊輔 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2932

環境要因によるエピゲノム変化とその遺伝

石井俊輔

理化学研究所石井分子遺伝学研究室

様々な環境要因の影響が DNA 配列の変化を伴うことなく、世代を超えて遺伝する現象は古くから知られ、研究者の興味を引いて来た。典型的な例は、温度や日照時間によるトウモロコシの色の变化の遺伝などである。しかし、このような現象はメンデルの法則に従わず、歴史的に否定されて来たラマルクによる獲得形質の遺伝やリセンコ学説に似た面があり、一般には受け入れられて来なかった。その最大の理由は、分子メカニズムが不明であったためである。最近の研究により、このような現象のメカニズムとして、環境要因によるエピゲノム変化とその長期間の記憶、そして次世代への遺伝が有力視されている。栄養状態は重要な環境要因の一つであり、DOHaD も同様のメカニズムで生じるのではないかと考えられつつある。本講演では、この分野の研究の現状を紹介したい。

エピジェネティクス (Epigenetics) は、接頭辞エピ (後で加わったの意) とジェネティクス (遺伝学) を繋いだ言葉で、「DNA 配列により支配されるメンデル遺伝学以降に出て来た遺伝学」、「DNA やヒストンの化学修飾により支配される遺伝学」を意味する。DNA メチル化やヒストン H3K9 (9 番目のリジン) のトリメチル化 (H3K9me3) などが、体細胞分裂や減数分裂を超えて維持されることが、エピジェネティクスのメカニズムの根幹である。このような DNA やヒストンの化学修飾を持つゲノム領域はエピゲノムと呼ばれている。染色体上のセントロメアやテロメアは、細胞分裂や末端構造保護のため固い構造を有し、細胞分裂や減数分裂を超えて保持されている。そのためセントロメアやテロメア近傍は、DNA メチル化やヒストン H3K9me3 に富むヘテロクロマチンと呼ばれる固い構造を形成している (図 1)。この領域では転写が不活発であり、逆に転写が活発なユークロマチンと呼ばれる領域には多くの遺伝子が存在している。興味深い事に、ユークロマチン領域にも、ヘテロクロマチン構造を持つ遺伝子が散在しており、これらの遺伝子は転写抑制状態が維持されている。

ヘテロクロマチン形成機構の解明は分裂酵母を用いて 10 年程前から始まった。ヘテロクロマチン領域は反復配列に富み、この領域から転写される少量の RNA が二本鎖を形成し、RNA interference に関与する装置により低分子二本鎖 RNA が生じる。これがヒストン H3K9 トリメチル化酵素をリクルートし、ヘテロクロマチンが形成されることが明らかにされた¹⁾。一方このメカニズムとは独立に、ストレス応答性の転写因子 Atf1 がヒストン H3K9 トリメチル化酵素をリクルートし、ヘテロクロマチン形成に関与することが示された²⁾。分裂酵母の Atf1 は、ATF/CREB スーパーファミリーに属する動物の ATF-2 のホモログであり、ATF-2 は 1989 年に私達が最初にクローニングにより同定した転写因子である³⁾。動物には 3 つの関連因子、ATF-2、ATF-7、CRE-BPa、が存在し⁴⁾、いずれもストレス応答性リン酸化酵素 p38 によるリン酸化部位を持つ⁵⁾ (図 2 下)。これらの転写因子は、温度などの外部環境ストレス、TNF- α などの炎症性サイトカインを誘導する精神ストレス、病原体感染などに呼応して、p38 によりリン酸化される。また栄養状態は細胞内の活性酸素 (ROS) のレベルを変動させ、やはり p38 による ATF-2 ファミリー転写因子のリン酸化を変化させる。動物では、ストレスがない時には ATF-7 が H3K9 トリメチル化酵素をリクルートし、ヘテロクロ

マチンを形成して転写を抑制しており、多様なストレスにより ATF-7 がリン酸化されるとクロマチンから遊離し、ヘテロクロマチン構造が壊れる (図 2 上右)。そして代わりにリン酸化された ATF-2 や CREBPα が結合し、HAT (ヒストンアセチル化) 活性を持つコアクティベーター CBP をリクルートして転写を誘導する (図 2 上左)。ショウジョウバエでは、ATF-2 ホモログは 1 つしかなく、転写抑制と転写活性化の機能を合わせ持つ。

ATF-2 ファミリー転写因子がヘテロクロマチン形成に関与することから、私達はストレスによりヘテロクロマチンが壊れ、その影響が世代を超えて遺伝するのではないかと考え、ショウジョウバエを用いて一連の実験を行った。その結果、1) 熱ショックストレスによりショウジョウバエ ATF-2 (dATF-2) がリン酸化されると、クロマチンから遊離し、ヘテロクロマチン構造が壊れ、転写が誘導される、2) 一過性の転写誘導が終息してもヘテロクロマチン構造は完全には復元せず、部分的に壊れた状態が持続し、次世代に遺伝する、3) そのため転写の基底レベルの高い状態が世代を超えて持続する、ことが明らかとなった⁶⁾。この研究から、環境要因によるエピゲノム変化について、いくつかの大事な点が分かって来た。まず環境要因によるエピゲノム変化・ヘテロクロマチン破壊は発生初期に生じ易い。これは胎児期・乳幼児期の栄養状態が成長後・次世代の疾患発症頻度に影響するという DOHaD とも一致する。また環境要因によるエピゲノム変化は長い世代にわたって安定的に遺伝するものではないが、ストレスの頻度や強度が、どれ位の世代を超えて遺伝するかに影響する。この結果は、同様の環境が継続する場合には、それによるエピゲノム変化は長期間維持されることを示唆しており、民族間のエピゲノム状態の違いに反映されている可能性もある。

私達は ATF-2 ファミリー転写因子のマウス変異体を用いて、動物における多様な環境要因によるエピゲノム変化とその記憶について研究を進めている。そして ATF-7 は精神ストレスによるエピゲノム変化にも関与することを報告している⁷⁾。マウスを 1 匹だけ単独飼育し、社会的分離ストレスを与えると、脳内の背側縫線核で ATF-7 がリン酸化され、セロトニン受容体 5B (*Htr5b*) 遺伝子から ATF-7 が遊離し、ヘテロクロマチン構造が壊れ、転写が誘導される。この場合もヘテロクロマチンが壊れた影響は長期間持続し、これが行動異常などを伴う、うつ病に似た表現型が長期間持続するメカニズムと考えられる。また病原体感染によりマクロファージで ATF-7 がリン酸化され、一群の自然免疫系遺伝子のエピゲノム状態が変化し、その影響が長期間持続することを観察している。これは自然免疫系の記憶メカニズムの理解に繋がると期待している。さらに高栄養状態や低タンパク質餌により ATF-7 がリン酸化されることも観察しており、ATF-2 ファミリー転写因子が、栄養状態によるエピゲノム変化とその記憶に重要な役割を果たすことを明らかにしつつある。本講演では、栄養状態によるエピゲノム変化と DOHaD との関連を中心に、最近の成果を紹介したい。

文献

1. Volpe TA et al.: Regulation of heterochromatic silencing and histone H3 lysine-9 methylation by RNAi. *Science* 297, 1833-1837 (2002)
2. Jia S, Noma K, Grewal SI.: RNAi-independent heterochromatin nucleation by the stress-activated ATF/CREB family proteins. *Science* 304, 1971-1976 (2004)
3. Maekawa T et al.: Leucine zipper structure of the protein CRE-BP1 binding to the cyclic AMP response element in brain. *EMBO J.* 8, 2023-2028 (1989)
4. Seong KH, Maekawa T, Ishii S: Inheritance and memory of stress-induced epigenome

- change: roles played by the ATF-2 family of transcription factors. *Genes Cells* **17**, 249-263 (2012)
5. Gupta S et al.: Transcription factor ATF2 regulation by the JNK signal transduction pathway. *Science* **267**, 389-393 (1995)
 6. Seong KH et al.: Inheritance of stress-induced, ATF-2-dependent epigenetic change. *Cell* **145**, 1049-1061 (2011)
 7. Maekawa T et al. Social isolation stress induces ATF-7 phosphorylation and impairs silencing of the 5-HT 5B receptor gene. *EMBO J.* **29**, 196-208 (2010)

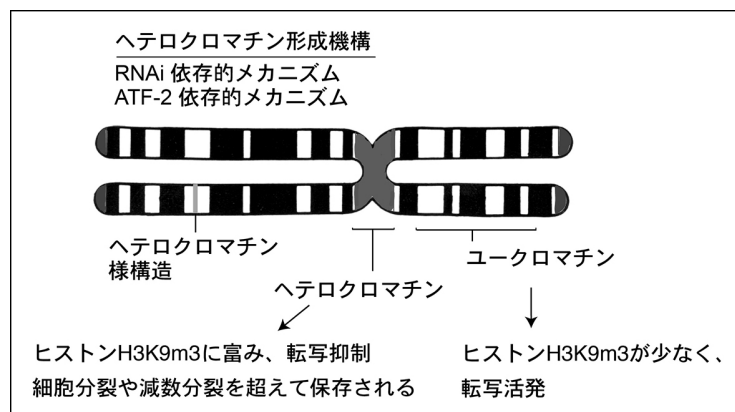


図 1. ヘテロクロマチンとヒストンH3K9me3

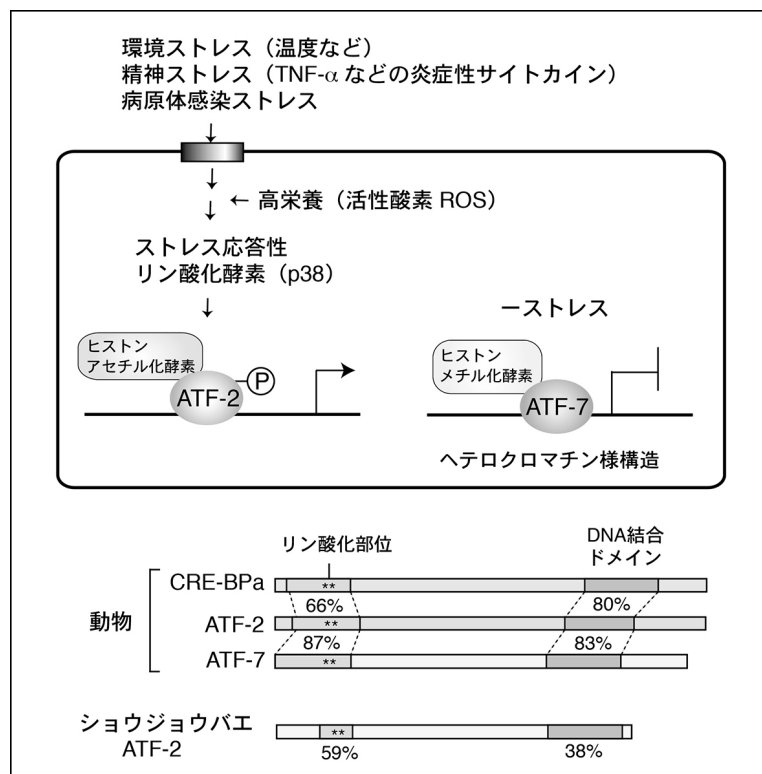


図 2. ATF-2 ファミリー転写因子とストレス応答

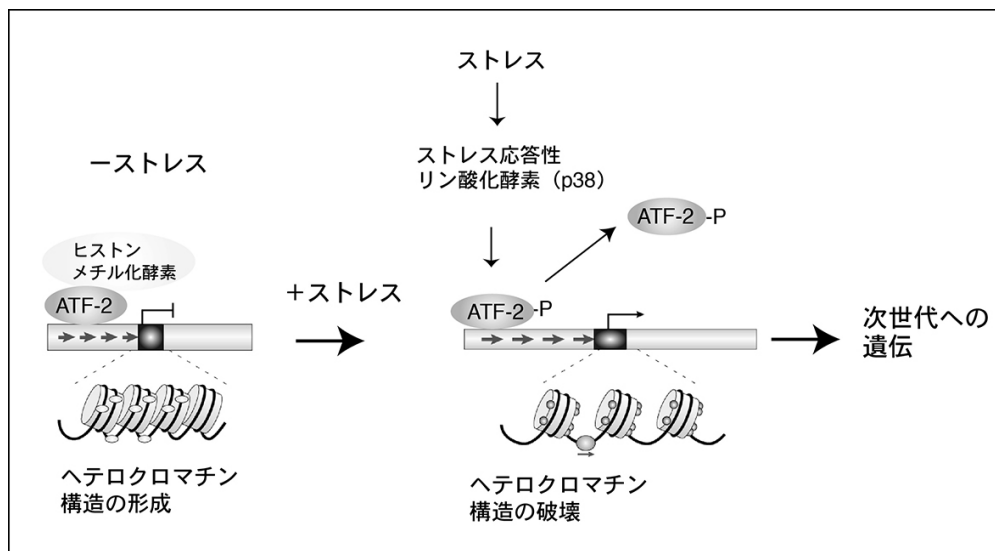


図 3. ATF-2 を介した、ストレスによるエピゲノム変化の遺伝

【略歴】

学歴

- 1974 年 3 月 静岡大学理学部化学科卒業
- 1977 年 1 月 大阪大学大学院理学研究科博士課程単位取得退学
(λファージ、大腸菌トリプトファンオペロンの転写制御)
- 1980 年 12 月 大阪大学理学博士

職歴

- 1977 年 11 月 神戸大学理学部助手
- 1982 年 4 月 理化学研究所研究員
(1983 年 7 月～1985 年 9 月 米国 NIH ポストドク：がん遺伝子の転写制御)
- 1987 年 8 月 理化学研究所副主任研究員
- 1989 年 5 月 理化学研究所主任研究員
(核内がん遺伝子産物による転写制御)
- 2012 年 4 月 理化学研究所上席研究員
(2002 年 4 月～ 筑波大学連携大学院教授)

研究領域

分子生物学、特に転写制御