

## 同一の遺伝情報から細胞の多様性を生み出す仕組みを解明

～生物やがん細胞の多様性の理解へ貢献～

### ポイント

- ・ 同一の遺伝子を持つ酵母が異なる性質を持つ多様な個体を生み出す仕組みを解明。
- ・ 個体間の多様性を制御するタンパク質の働きを解明。
- ・ 抗がん剤に抵抗性を示すがん細胞の出現を抑える治療法への応用に期待。

### 概要

北海道大学大学院理学研究院の村上洋太教授、同大学大学院総合化学院博士後期課程の反田真登氏らの研究グループは、同一の遺伝情報から細胞の多様性が生み出される仕組みの一端を明らかにしました。

一卵性双生児のように全く同じ遺伝子を持っていても、その個性は異なり、細胞レベルでも同じ母細胞から生まれた細胞の性質が異なることがあります。研究グループは、単細胞生物である分裂酵母を用いて、そのような多様性を生み出す分子機構の解明に取り組みました。遺伝子の本体であるDNAは長い繊維状の巨大分子で、ヒストンと呼ばれるタンパク質に巻きついたクロマチンと呼ばれる構造をとって細胞の中に収められています。高度に凝集したヘテロクロマチンと呼ばれるクロマチンに取り込まれた遺伝子では、その情報が読み取られません。細胞は、ヘテロクロマチンを使って不要な遺伝子の情報が読み取られないようにしており、分裂酵母のEpe1と呼ばれるタンパク質は、ヘテロクロマチンを解消する機能を持つことが知られています。

研究グループは、Epe1が欠損した細胞では、ヘテロクロマチンが無かった領域で偶発的にヘテロクロマチンが生じ、様々な遺伝子が働かなくなった結果、同じ遺伝子を持ちながら異なる性質を示す酵母が出現することを発見しました。さらに詳しく調べると、Epe1は既にできた偶発的ヘテロクロマチンを消去するだけでなく、その形成を未然に防ぐ、二重の働きをしていることが明らかになりました(図1)。しかも、Epe1による偶発的ヘテロクロマチンの抑制・消去は不完全で、まれに「消し忘れ」が生じ、その結果Epe1をもつ酵母の間でも、異なるヘテロクロマチン分布を示すものが出現することもわかりました(図2)。つまり、Epe1は偶発的ヘテロクロマチン形成による極端な多様性の出現を防ぐ一方で、ある程度の「個性」は許容していることになりました。多様な個性は、絶えず変化する環境変化への適応に役立つと考えられる一方で、一つのがん細胞が分裂して出来た腫瘍の細胞の中に、異なる個性を示すものが存在することで様々な抗がん剤に対する抵抗性を生み出す源泉になっているのではないかと考えられています。

本研究は、生物の環境に適応する戦略の一端を明らかにするとともに、効果的ながん治療を考える上で重要な知見を与えるものと期待されます。

なお、本研究成果は、2019年6月17日(月)公開のPlos Genetics誌に掲載されました。

## 【背景】

生物の様々な性質は、基本的に遺伝子によって決まります。しかし、一卵性双生児のように同じ遺伝子を持つ個体でもその性質にある程度の違いが見られます。このような違い(広い意味での多様性)は、生物が常に変化する環境への適応に役に立つと考えられます。同じような現象は、一つ一つの細胞でも見られ、同じ親細胞から生じた娘細胞の間でも微妙な違い、つまり「個性」が現れます。このような「個性」は、例えばがんを構成する細胞に生じることで抗がん剤に対する抵抗性の違いとして現れ、がん治療の障害となると考えられています。しかし、このような多様性を生み出すメカニズムはわかっていませんでした。

遺伝子の本体であるDNAは長い繊維状の分子で、ヒストンと呼ばれる特別なタンパク質に巻きつき、さらに折りたたまれたクロマチンと呼ばれる構造をとって細胞の中に収められています。クロマチン構造には、緩い折りたたまれ方のユークロマチンと、凝集した構造を持つヘテロクロマチンがあります。ヘテロクロマチンの中に取り込まれたDNAの情報は、凝集した構造によって鍵をかけられた状態になり、読み取られることはありません。このように、細胞は不要な遺伝子をヘテロクロマチン化して鍵をかけることで、その性質の一部を決めているのです。

このDNAの折りたたみ方を決めるのが、ヒストンタンパク質のメチル化修飾です。ヒストンの一つであるヒストンH3の端から9番目のリジンというアミノ酸がメチル化修飾(H3K9me)を受けると、それが目印となり、種々のタンパク質が働いてヘテロクロマチンを形成します。逆に、そのメチル化を取り除くと、ヘテロクロマチンはユークロマチンに変化します。つまり、メチル化修飾の付加・除去によってヘテロクロマチン・ユークロマチンの形成が制御されており、一度確立したクロマチン構造は、ヒストンメチル化修飾が維持される限り安定に維持されます。

研究グループは、細胞ごとにヘテロクロマチン形成のパターンが異なり、その結果生じる遺伝子発現のパターンの変化が細胞の多様性を生じる一つの原因ではないかと考え、研究に着手しました。

## 【研究手法と成果】

研究グループは、単細胞生物である分裂酵母を用いて、そのような多様性を生み出す分子機構の解明に取り組みました。分裂酵母の細胞は、ヒトを含む高等真核生物の細胞とよく似ていて、より単純なクロマチン制御機構を持つことからクロマチン研究によく用いられています。ヘテロクロマチンがH3K9meにより決定される仕組みは、分裂酵母でも同じで、研究グループは分裂酵母のEpe1と呼ばれるタンパク質に着目しました。Epe1は、JmjCドメインと呼ばれるヒストンからメチル基を除去するための特別な構造領域を持ち、これまでに、Epe1はユークロマチン領域に人工的に導入したH3K9meを除去する事が報告されていました(図1下)。

研究グループは、まずEpe1の遺伝子を破壊した酵母株でDNA全体のヘテロクロマチンがどのように変化するかを調べました。この時、破壊株を一つずつの細胞に分け、そこから増殖させたものについて、ヘテロクロマチンの分布をH3K9meを指標にして調べました。すると、一つ一つの細胞由来の集団ごとに異なるヘテロクロマチン分布を示すことがわかりました。また、ヘテロクロマチンが出来やすい場所は決まっていて、そこにヘテロクロマチンが出来るかどうかは、Epe1破壊株の細胞ごとに偶然決まり、いったん出来たヘテロクロマチンは安定に維持されることがわかりました。この偶発的ヘテロクロマチンが出来た領域の遺伝子は読み取られなくなります。その結果、ある酵母株では、培地の中のガラクトースという糖を分解するのに必要な*gal1*と呼ばれる遺伝子が、偶発的ヘテロクロマチンに巻き込まれて読み取られなくなり、ガラクトースだけを糖源として含む培地では増殖出来なくなりました。しかし、他のEpe1破壊株ではそのような生育阻害が見られません。このようにEpe1破壊株では、

同じ遺伝子を持つのに、異所的ヘテロクロマチン形成によって様々な遺伝子の読み取りが抑制され、異なる性質を示すようになったのです（図2）。

つまり、もともと DNA には潜在的にヘテロクロマチン形成が起こる場所がある程度散らばって存在しており、Epe1 はそのようなヘテロクロマチン形成を抑制していることとなります。Epe1 がなくなると、細胞ごとに潜在的な場所で偶発的にヘテロクロマチン形成が起き、それによって読み取られなくなる遺伝子の違いがもとで、異なる個性を示す酵母が生じるのです。

次に、Epe1 による異所的ヘテロクロマチン抑制機構について調べたところ、Epe1 は二つの機構で抑制を行っていることがわかりました。一つの抑制機構は、異所的に導入された H3K9me を JmjC ドメインを使って除去する仕組みです。これは、上述した先行研究の結果と一致します。もう一つは、JmjC ドメインとは異なる領域にあたる領域（NTA ドメイン）を使い、H3K9me が導入されるのを防ぐ仕組みです（図1下）。NTA ドメインを詳しく調べたところ、このドメインは、遺伝子の読み取り反応である遺伝子の転写を活性化する機能があることがわかりました。その詳細な仕組みはまだ不明ですが、Epe1 はこの NTA ドメインを使い、潜在的なヘテロクロマチン形成領域の遺伝子の転写反応を活性化することで、H3K9me の導入を防いでいると考えられます。

さらに、Epe1 遺伝子破壊により偶発的ヘテロクロマチンが生じた株に、再度 Epe1 遺伝子を戻して Epe1 タンパク質を働かせると偶発的ヘテロクロマチンがどうなるか調べました。すると、予想通り一度形成された偶発的ヘテロクロマチンが Epe1 により消去されました。しかし、一部の偶発的ヘテロクロマチンは Epe1 が導入されても、消去されず安定に存在していました。つまり、Epe1 の異所的ヘテロクロマチン消去能力は完全ではなく、一部の異所的ヘテロクロマチンは残ってしまうのです（図2右）。

以上のことから、一時的に Epe1 の機能を抑制すると、ユークロマチン上の偶発的ヘテロクロマチンの分布パターンが変化することが考えられます。実際に、Epe1 が正常な酵母株でも、偶発的ヘテロクロマチンに由来すると思われるヘテロクロマチンが存在し、その分布パターンが異なるものが存在することがわかりました。

研究グループは、正常な酵母株でも環境変化などの要因で Epe1 の機能が一時的に抑制され、その結果、酵母の集団内に異なる偶発的ヘテロクロマチン分布パターンを持つものが出現するのではないかと考えています。この出現により、多様な性質を示す酵母が生じ、その中には変化した環境でより効率良く生き延びるものが現れる可能性が増えるのです。このように考えると、潜在的ヘテロクロマチン形成部位を DNA に仕込んでおき、それを Epe1 で抑制するという、ある意味回りくどいシステムを酵母が採用しているのは、必要な時に多様な個体を生み出し環境に適応するための戦略なのかもしれません。

## 【今後への期待】

最近、同じがんの中に存在する細胞でも、その個性が大きく異なることがわかってきました。このような多様性を持っているために、例えば抗がん剤や放射線でがんを治療する時に、それに抵抗性を示すものが生き残り、完全にがん細胞を殺すことが出来なくなる可能性が注目されています。

本研究結果は、このような細胞の多様性を生み出す仕組みの一部を明らかにするものです。分裂酵母で見つかるクロマチン制御機構のほとんどは、ヒトを含む哺乳類でも同様な機構を持つことが示されているので、効率的ながん治療に役立つ可能性があります。

ヒトのような多細胞生物が示す個体の個性の違いを、酵母のような単細胞生物の結果をそのまま当てはめて説明することはできませんが、その基本にある原理である「環境変化がもたらす遺伝子読み取りパターンの変化」は共通なのかもしれません。本研究成果は、そのようなヒトの個性を理解するための材料になると期待できます。

## 論文情報

論文名	Regulation of ectopic heterochromatin-mediated epigenetic diversification by the JmjC family protein Epe1 (JmjC ファミリータンパク質 Epe1 による偶発的ヘテロクロマチン形成を介したエピジェネティックな多様性制御)
著者名	反田真登 <sup>1</sup> , 平内孝拡 <sup>1</sup> , 石崎裕章 <sup>1</sup> , 海東 亘 <sup>1</sup> , 島田 篤 <sup>2</sup> , 森 千恵 <sup>3</sup> , 近重裕二 <sup>3</sup> , 平岡 泰 <sup>4</sup> , 鈴木 穰 <sup>5</sup> , 大川恭行 <sup>6</sup> , 加藤太陽 <sup>7</sup> , 高畑信也 <sup>2</sup> , 村上洋太 <sup>2</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学大学院総合化学院, <sup>2</sup> 北海道大学大学院理学研究院, <sup>3</sup> 国立研究開発法人情報通信研究機構未来 ICT 研究所, <sup>4</sup> 大阪大学大学院生命機能研究科, <sup>5</sup> 東京大学大学院新領域創成科学研究科, <sup>6</sup> 九州大学大学院医学研究院, <sup>7</sup> 島根大学大学院医学研究院)
雑誌名	Plos Genetics (遺伝学の専門誌)
DOI	10.1371/journal.pgen.1008129
公表日	2019年6月17日(月)(オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学大学院理学研究院 教授 村上洋太 (むらかみようた)

T E L 011-706-3813 F A X 011-706-3813 メール yota@sci.hokudai.ac.jp

U R L <http://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~bo/>

## 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

## 【参考図】

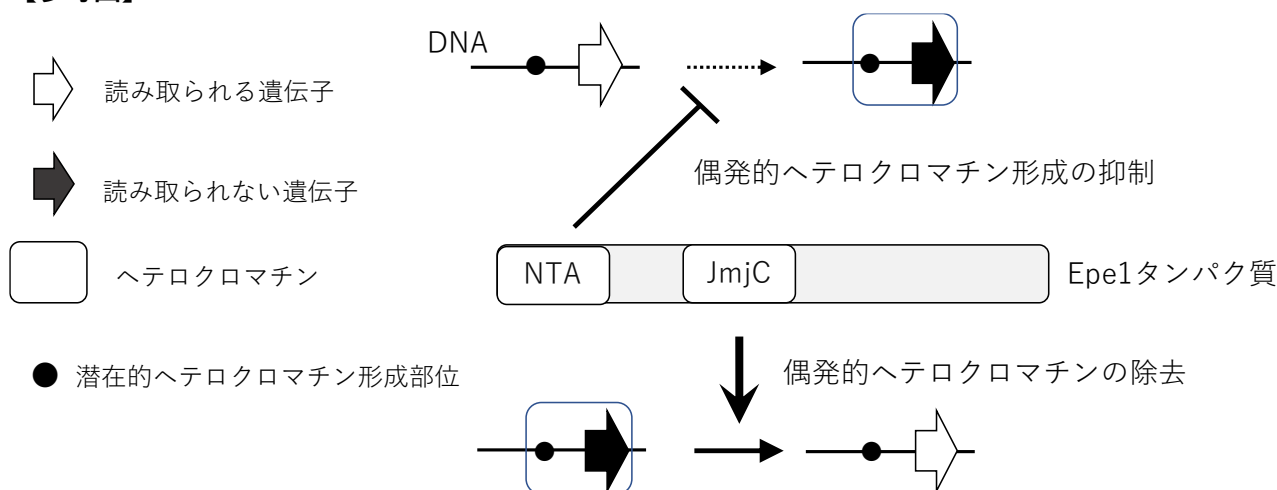


図 1. Epe1 が偶発的ヘテロクロマチンを抑制する二つの機構

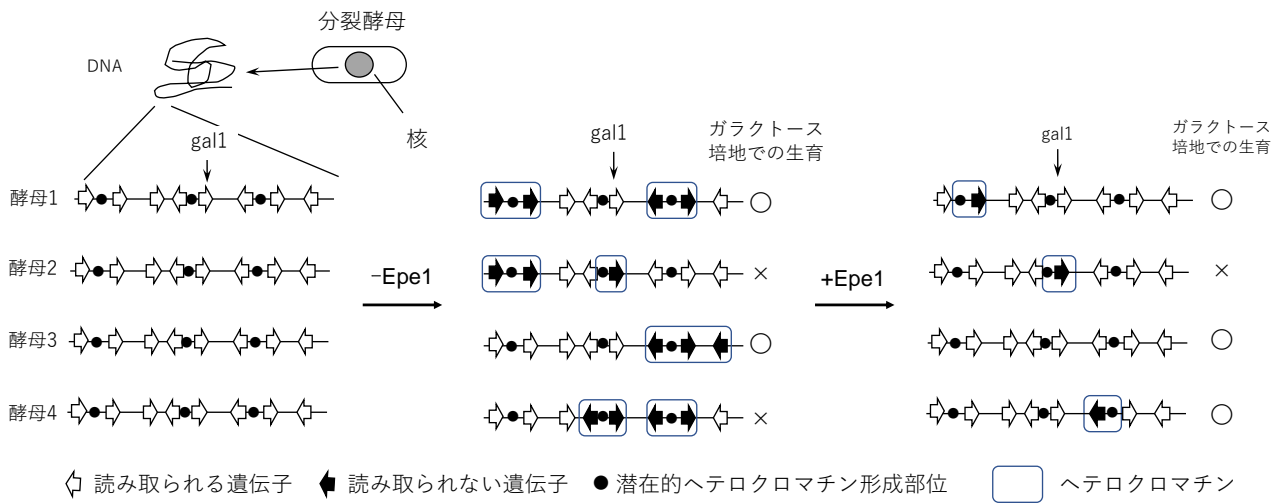


図 2. 偶発的ヘテロクロマチンにより細胞の個性が生じる仕組み