

## 1. 発表日時

平成19年2月9日（金）午後3時～4時

## 2. 発表場所

東京大学・分子細胞生物学研究所・総合研究棟2階会議室

地図については、<http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/campus.html>をご参照下さい。

## 3. 発表タイトル

「Structure and function of the histone chaperone CIA/ASF1 complexed with histones H3 and H4」

「ヒストンシャペロン CIA/Asf1 とヒストン H3, H4 からなる複合体の構造と機能」  
⇒染色体の基本単位であるヌクレオソームの構造変換反応中間体の構造解析を通してのヌクレオソーム構造変換反応、ヌクレオソーム半保存的複製およびエピジェネティクス機構に関する基盤モデルの提唱

## 4. 発表者

堀越正美（東京大学・分子細胞生物学研究所・助教授）

共同研究者：千田俊哉（独立行政法人 産業技術総合研究所・主任研究員）

## 5. 発表概要

### i) 基礎科学としての意義

基礎科学的研究の最先端課題であるヌクレオソーム構造変換反応の分子機構解明の端緒となる成果であり、ヌクレオソームの半保存的複製とエピジェネティクス制御機構を説明し得る成果である。

### ii) 応用科学としての意義

ヌクレオソーム構造変換反応自体が転写、DNA複製など、ほぼ全ての核内反応の根幹に関わる反応であることから、核内反応の制御機構と、それらに基づく全ての高次生命現象の基盤的研究及び応用科学的研究に展開可能である。

## 6. 発表内容

1953年 J.D.Watson と F.H.C.Crick によって、DNA は相補的な塩基結合 A（アデニン）－T（チミン）あるいは C（シトシン）－G（グアニン）を使って二重らせん構造をとっていることが明らかにされ、DNA が半保存的に複製されるというモデルが示された。いわゆる分子生物学の夜明けとなる歴史的成果であり、20世紀最大の生物学的発見とされている。

DNA それ自身の複製の仕組みが解明されている一方で、ヒトを始めとする真核細胞においてみられるヒストンと呼ばれる蛋白質と DNA が結合したヌクレオソームという染色体全体にわたってみられる構造がどのように複製されるかは明らかにされていない。特にヒストンは細胞の内や外からのシグナルに依存して様々な化学修飾を受けていることが知られており、化学修飾パターンが親細胞から娘細胞に引き継がれるのか、もしそうであれば、どのように引き継がれるのかといった大問題が残されている。ヒストンの化学修飾パターンは、遺伝子そのものが持つジェネティックな（遺伝子が直接関わる）情報に対して、エピジェネティックな（遺伝子が直接関わらない）情報として捉えられる。このエピジェネティックな情報の制御は現代分子生物学研究の最も重要な課題として生物学研究者の興味を引いている。

1974年に R.D.Kornberg によってヌクレオソーム構造が発見されて以来、その構造を形成する成分のうち、ヒストン(H3-H4)<sub>2</sub> 四量体は安定な構造を取ると考えられてきた。そのため、ヌクレオソームが複製される際に親ヌクレオソーム上のヒストン(H3-H4)<sub>2</sub> 四量体が2本の娘 DNA 鎖に均等に分配され、親細胞のヌクレオソームから娘細胞のヌクレオソームへ DNA のように半保存的に引き継がれるとは考えられていなかった。したがって、エピジェネティックな情報の伝達方法を考えること自体も難しく、それらの問題は30年もの長きにわたって大きな謎として残されてきた。

今回の論文では、この長年の疑問を解決しうる新しい研究成果が得られたことを報告する。すなわち、今まで考えられてなかったヒストン(H3-H4)<sub>2</sub> 四量体を分割する活性を見出したばかりでなく、その活性を担う CIA とヒストン H3-H4 二量体構造を X 線構造解析によって明らかにした (図1)。このことにより、ヌクレオソーム内の成分 (DNA とヒストン) が均等に分割される可能性を初めて示し、ヌクレオソームの半保存的複製モデルを提唱するに至った。また、遺伝子が持つジェネティックな情報ばかりでなく、エピジェネティックな情報の伝達も容易に説明しうる考えを提唱することができた (図2)。この知見に基づき、エピジェネティクスの研究分野における新しい研究の展開がみられるのではないと思われる。このように細胞の持つ基本的な仕組みに関しての画期的な成果が日本から生まれたことを誇りに思う次第である。

## 7. 発表雑誌

Nature 誌

2月11日18時（英国ロンドン時間）オンラインに掲載。

## 8. 注意事項

2月12日午前3時（日本時間）以前の公表は禁じられている。

## 9. 問い合わせ先及び研究機関

### i) 発表者

東京大学・分子細胞生物学研究所・発生分化構造研究分野  
助教授 堀越正美

### ii) 共同研究者

産業技術総合研究所・生物情報解析研究センター  
主任研究員 千田俊哉

## 10. 用語解説

### i) ヒストン

DNA と結合してヌクレオソームを形成し、染色体の主成分となっている塩基性核蛋白質。ヒストン H2A, H2B, H3, H4 の4種類が存在し、二つのヒストン H2A-H2B 二量体と一つの(H3-H4)<sub>2</sub> 四量体で構成されるヒストン八量体を形成する。

### ii) ヌクレオソーム

染色体の基本構成単位で、ヒストン八量体に146塩基対からなるDNAが1.75周巻きついた構造。転写、DNA複製などの核内反応の進行には、二本のDNA鎖を解いて鋳型とする必要があるため、ヌクレオソーム構造を変換する反応が先立って起こる。

### iii) ヒストンシャペロン

ヒストンにDNAが巻いた構造であるヌクレオソームの形成・破壊を担う因子。

### iv) DNAの半保存的複製

J.Watson と F.Crick は、DNA が互いに相補的な二本のDNA鎖からなる、二重らせん構造をとっていることを解明し、このことからDNA複製において親DNA鎖が一本ずつ娘DNA鎖の鋳型になるであろうことを予言した。このことは後に M.Meselson と F.Stahl によって実験的に証明されたが、このようなDNAの複製様式を「半保存的複製」と呼ぶ。

v) 遺伝子

染色体上に分布する遺伝情報の単位で、主に蛋白質のアミノ酸配列を規定する DNA の塩基配列。ヒトでは約 22,000 種類の遺伝子が存在する。

vi) 遺伝子発現

遺伝子をコードする二本の DNA 鎖のうち一本を鋳型として、転写酵素 RNA ポリメラーゼによってそれと相補的な mRNA が転写され、その mRNA を元にリボソームで蛋白質が翻訳されること。数万種類の遺伝子のうちのどれが発現されるかは、発生の各段階の細胞や分化したそれぞれの細胞毎に異なり、それぞれに固有の遺伝子発現パターンを有する。

vii) ヒストン化学修飾

ヒストンの多くのアミノ酸はアセチル化、メチル化など様々な化学修飾を受ける。アセチル化はリジン残基で、メチル化はリジン残基とアルギニン残基で起こるが、各ヒストンにリジン残基、アルギニン残基が多数存在するため化学修飾パターンは多様に存在することになる。染色体の様々な領域で、ヒストンは任意の化学修飾を受けて機能領域を形成している。

viii) エピジェネティクス

発生の各段階の細胞や分化したそれぞれの細胞に固有な遺伝子発現のパターンが、ヒストンの化学修飾パターンによって制御されていること。

## 1 1. 添付資料

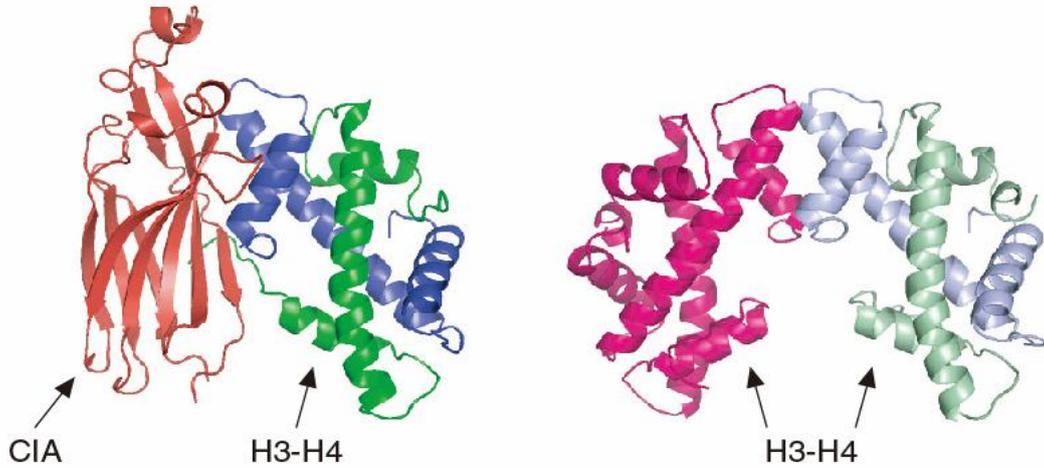


図 1. CIA-ヒストン H3-H4 複合体構造と、ヌクレオソーム構造中におけるヒストン H3-H4 二量体間の相互作用の比較。ヒストン H3-H3'相互作用部位に CIA が相互作用し、CIA がヒストン同士の相互作用を防いでいることがわかる。

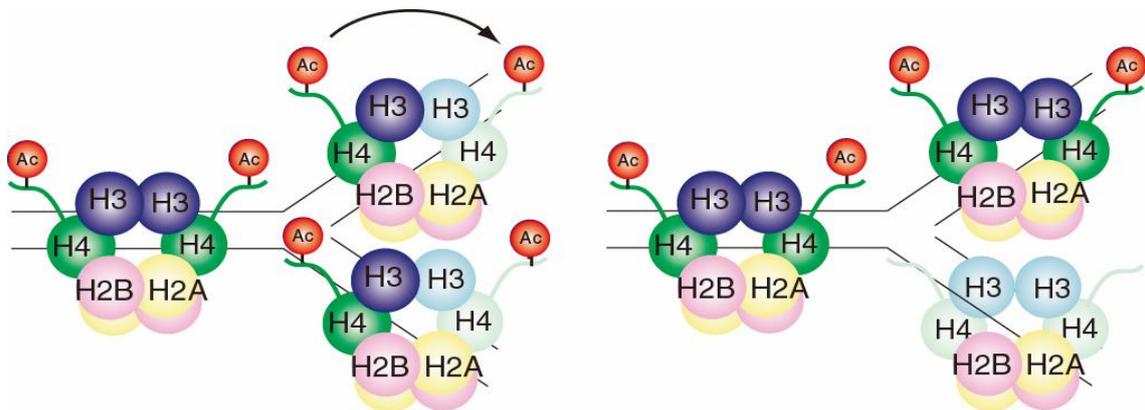


図 2. 親 DNA 鎖の持つヌクレオソームにおけるヒストン及び任意のヒストンの化学修飾パターンが娘 DNA 鎖の持つヌクレオソームへと半保存的に伝達される仕組みに関するモデルを提唱することができた。