

7 エピジェネティクス (第3章Ⅲ「エピゲノム解析」参照)

DNAの一次配列に基づき生物の表現形が決定されることを表すジェネティクスという用語に対して、DNAの一次配列の変化を伴わずに生物の表現形が決定されることを示すエピジェネティクスという用語が1942年に提唱された。エピジェネティクスには、以下の3つのメカニズムがある。

① DNAのメチル化：一般的にプロモーターが

メチル化を受けることで、遺伝子の転写が抑制される。逆にDNAが脱メチル化されると転写は亢進する。

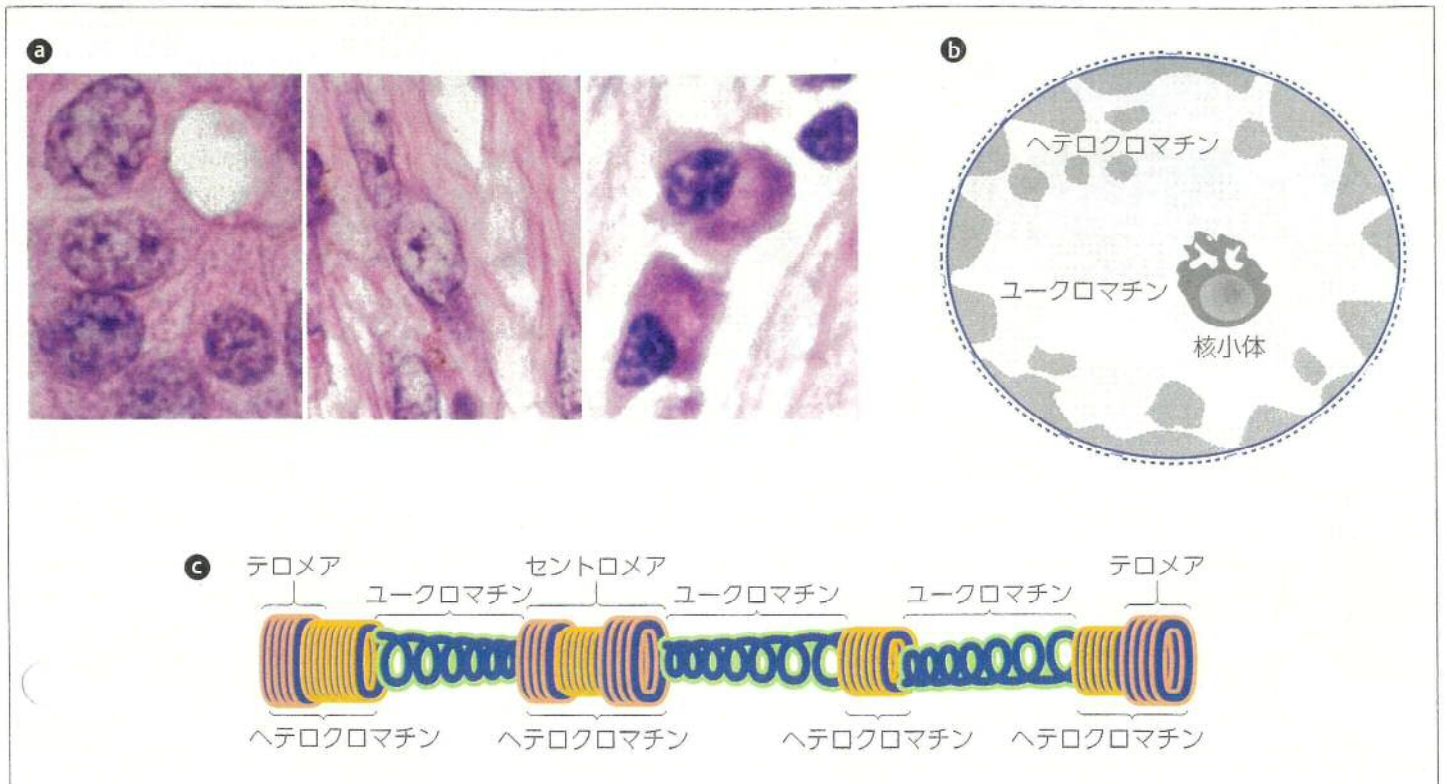
② ヒストン修飾：H3を構成するタンパク質のN末端のメチル化は多様でH3K4は転写亢進を示し、H3K9では転写が抑制され、アセチル化は概ね転写が亢進する。

③ クロマチンリモデリング：BAF複合体がATP活性を用いてヌクレオソームの構造を変化させて転写亢進を誘導する。

エピジェネティクスの異常は多くのがん発生に関与する。H3K27M変異は小児の膠芽腫発生に関与する。ヒストンH3のメチル化酵素EZH2は多くの腫瘍の発生に関わり阻害薬は治療に用いられる。クロマチンリモデリングでは、BAF複合体は、BAF47 (INI1)の異常(欠失)が軟部腫瘍の原因となる。

腫瘍の発生・進展に、DNA やヒストンのメチル化、アセチル化などエピジェネティックな変化が相関していることが知られている。これらの知見は未だ十分には解明されていないが、脳腫瘍や血液系腫瘍、一部の胆道がんなどで知られている IDH1 (isocitrate dehydrogenase

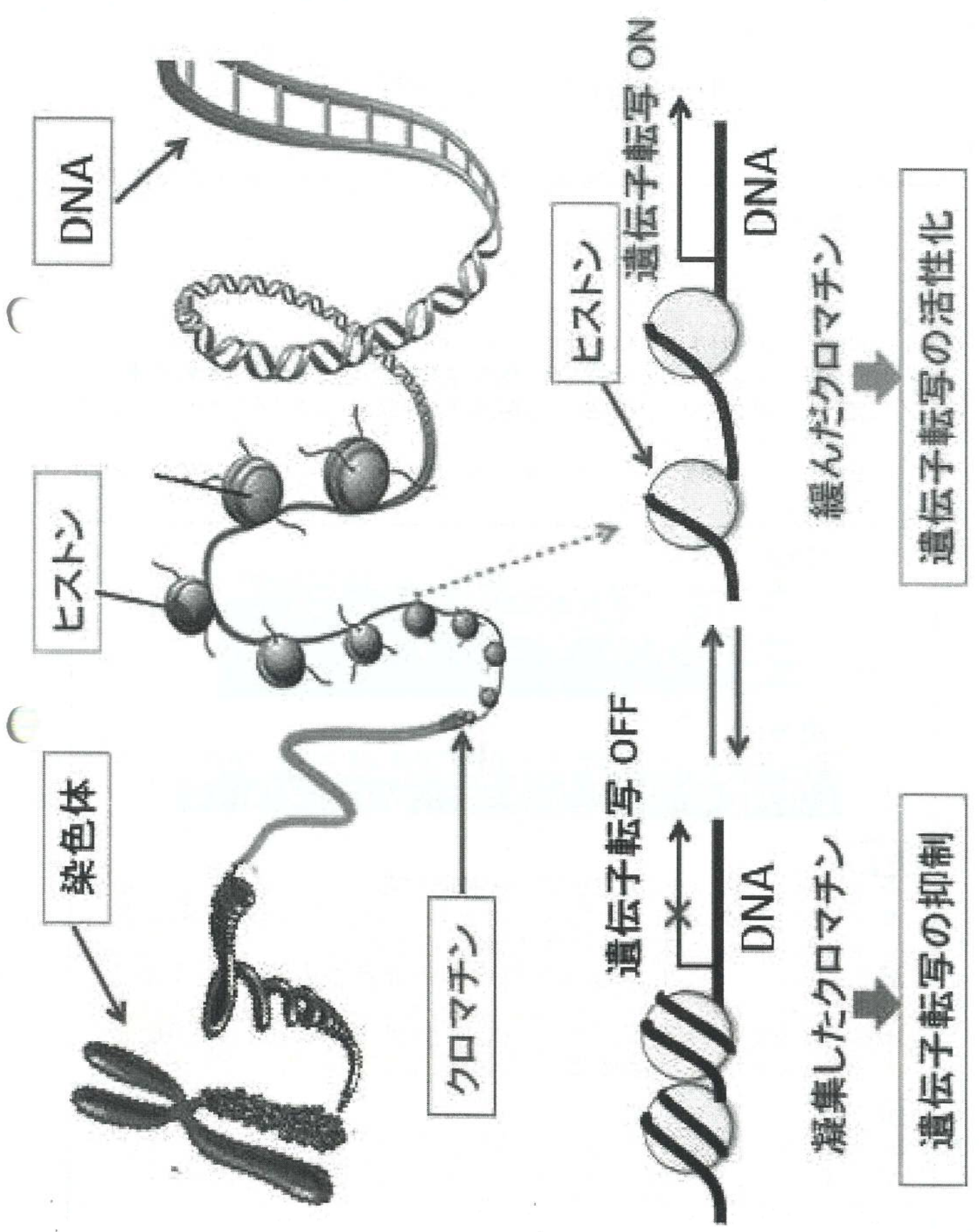
1) 変異が、その生成物である 2-HG (2-hydroxyglutarate) を介して DNA 脱メチル化酵素である TET2 遺伝子の活性を阻害し、DNA メチル化増強と下流遺伝子の発現抑制をきたすことが明らかになってきている⁷⁾ (図 5)。このことは、エネルギー代謝経路の異常がエピジェネティックな異常とリンクすることで細胞のがん化に関与する可能性を示すもので、IDH1 および TET2 双方を標的とした分子標的治療薬の開発につながっている。

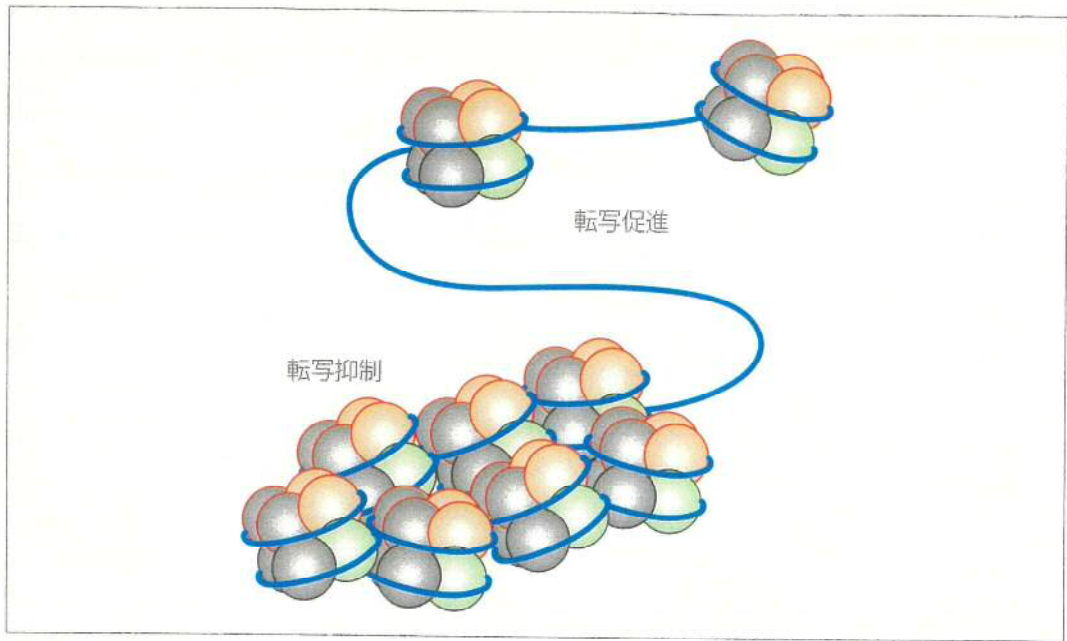


核クロマチンの形態・構造

a : 光学顕微鏡で見る核の形態 (×400)。腺癌の核 (左)、線維芽細胞の核 (中) はユークロマチンが多く、形質細胞の車軸様核 (右) はヘテロクロマチンが目立つ。**b** : 核の模式図。濃く見えるヘテロクロマチンは核膜の辺縁部に分布し、明るく見える領域にはユークロマチンが分布している。**c** : 間期染色体のクロマチン構造。高度に凝縮されたヘテロクロマチンはセントロメアとテロメア付近に集中する。それ以外の領域では、クロマチンの凝集と脱凝集は可変的である。







エピジェネティクス制御(クロマチン構造の変化と遺伝子発現との関係)

クロマチンが解離した状態(上)では、その領域の遺伝子発現が活性化し、逆に凝集した状態(下)では遺伝子が不活性化する。染色体上で部位ごとにこのような調節を受けることで、同じDNA構造を有する細胞が、時間的、空間的に多様性を発揮することができる。

エピジェネティクス Epigenetics

Waddington, C. H. C. Analization of development and the inheritance of acquired characters. *Nature* 150, 563-565, 1942.

Genetics

DNAの1次配列に基づき生物の表現形が決定されること（を研究する領域）

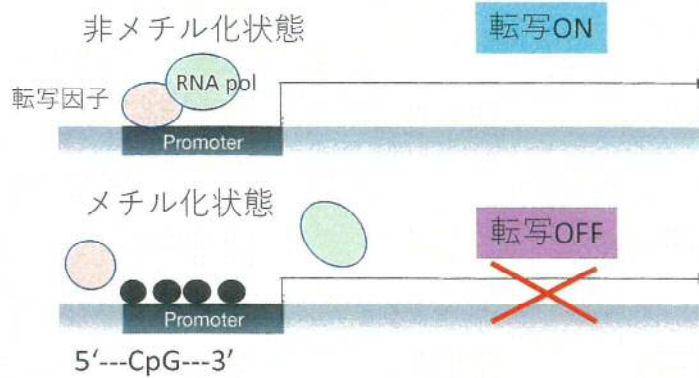
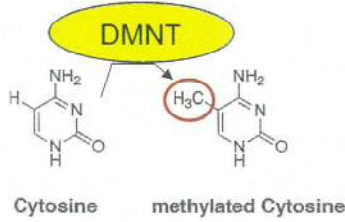
5' -ATGGCTCGCACTAAGCAAACCTGCTCGGAAGTCTA

Epigenetics

DNAの1次配列の変化を伴わずに生物の表現形が決定されること（を研究する領域）

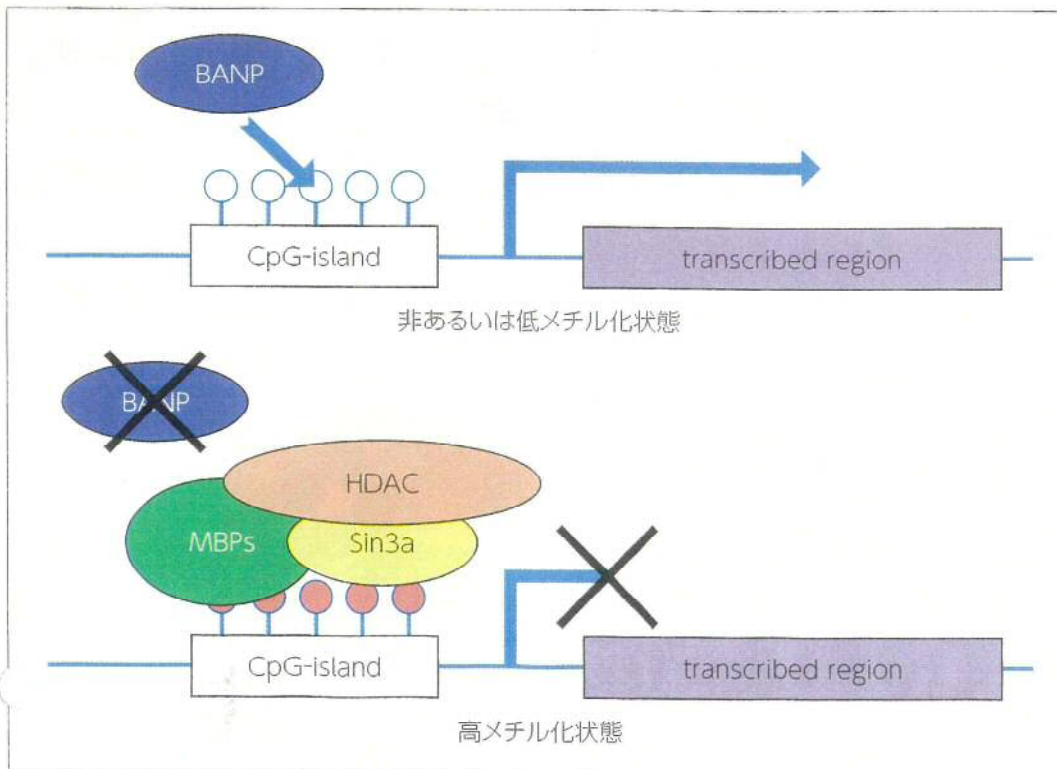
①DNAのメチル化

DNAメチル転移酵素



②ヒストン修飾

メチル化、アセチル化、リン酸化、ユビキチン化によって制御される。



CpG-islandメチル化による遺伝子発現調節の変化

CpG-islandにメチル化が少ない状態では、BTG3-associated nuclear protein (BANP)がDNAに結合することで、クロマチン構造は解離した状態を維持して転写を行うことが可能である。一方、CpG-islandが高メチル化状態となると、BANPの結合が阻害される。その代わりに、メチル化シトシン結合蛋白 (MBPs)がメチル化シトシンを認識して結合し、Sin3aやヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) などが複合体を形成し、周囲のヒストン蛋白の構造を変化させ、最終的にクロマチン構造が凝集し、遺伝子発現が停止する。

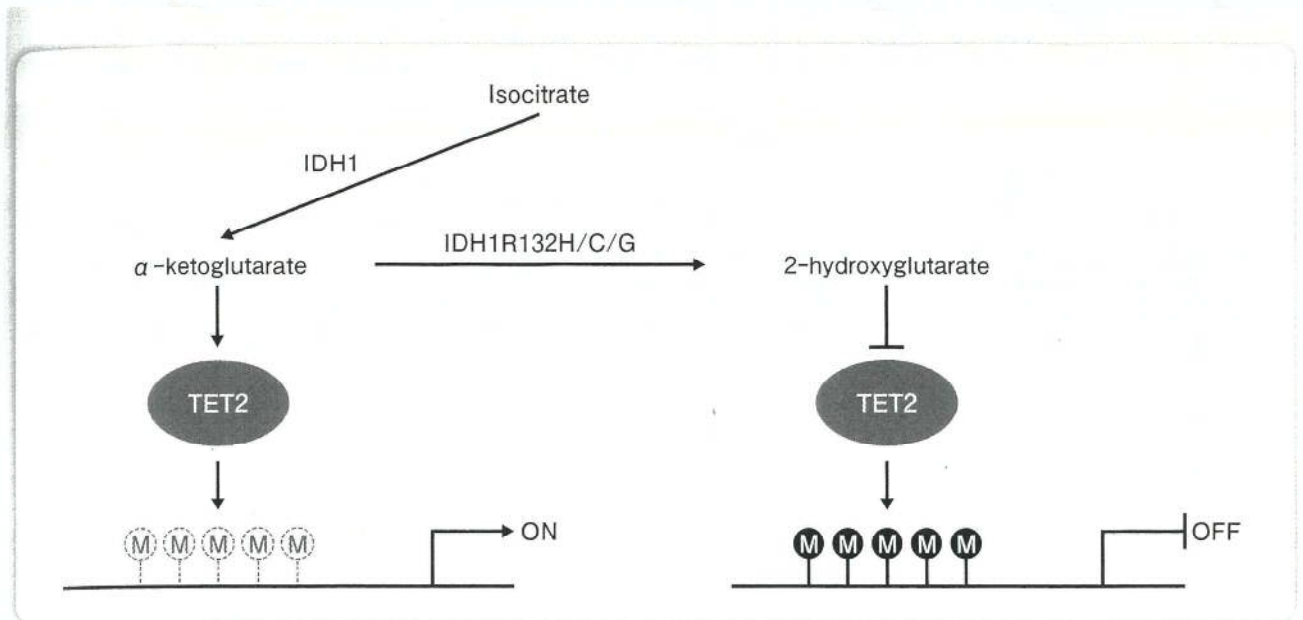


図5 IDH1 変異によるエピジェネティック変化

IDH1 変異により α -ketoglutarate (α -KG) から 2-HG が形成される。2-HG は α -KG を利用する酵素 (本図では TET2) の機能を抑制する。DNA demethylase である TET2 の機能阻害により DNA 脱メチル化が抑制 (メチル化が亢進) することで、遺伝子の発現が低下もしくは消失する。

IDH変異によるゲノムの構造制御による転写調節

LETTER

doi:10.1038/nature16490

Nature. 2016 Jan 7;529(7584):110-4.

IDH変異gliomaにおけるDNAメチル化による転写遮断機能阻害

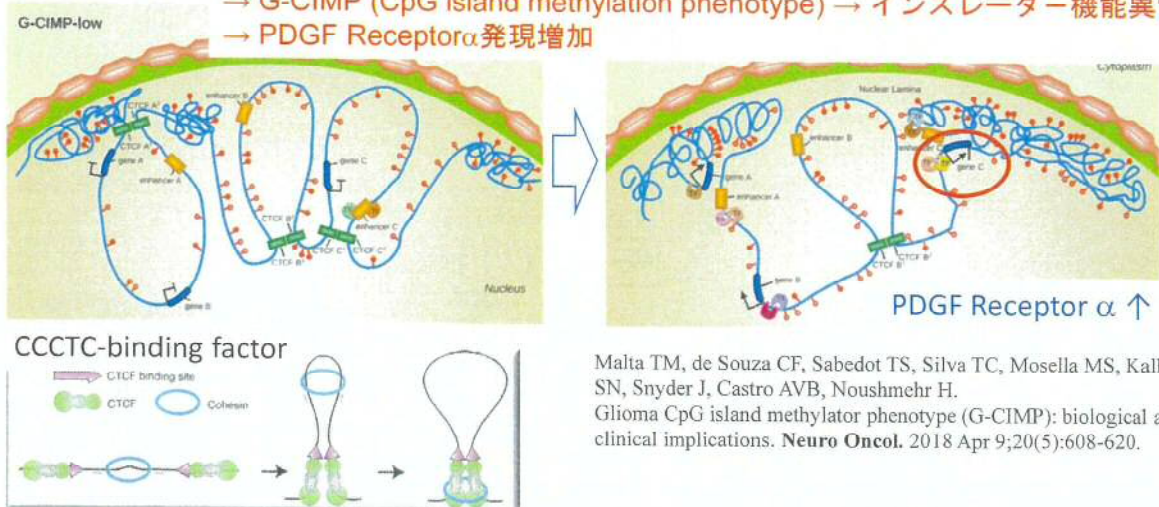
William A. Flavahan^{1,2,3*}, Yotam Drier^{1,2,3*}, Brian B. Liu^{1,2,3}, Shawn M. Gillespie^{1,2,3}, Andrew S. Venteicher^{1,2,4}, Anat O. Stemmer-Rachamimov¹, Mario L. Suvà^{1,2} & Bradley E. Bernstein^{1,2,3}

転写の遮断

IDH変異 → TET2不活性化 → DNAのメチル化亢進

→ G-CIMP (CpG island methylation phenotype) → インスレーター機能異常

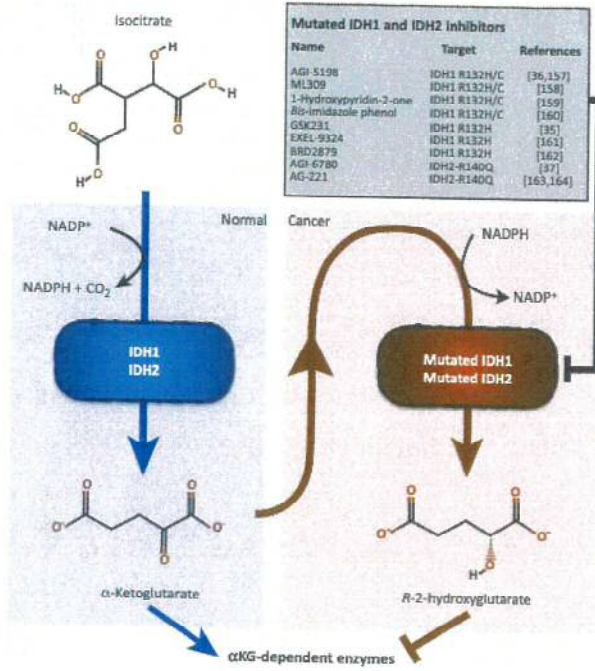
→ PDGF Receptor α 発現増加



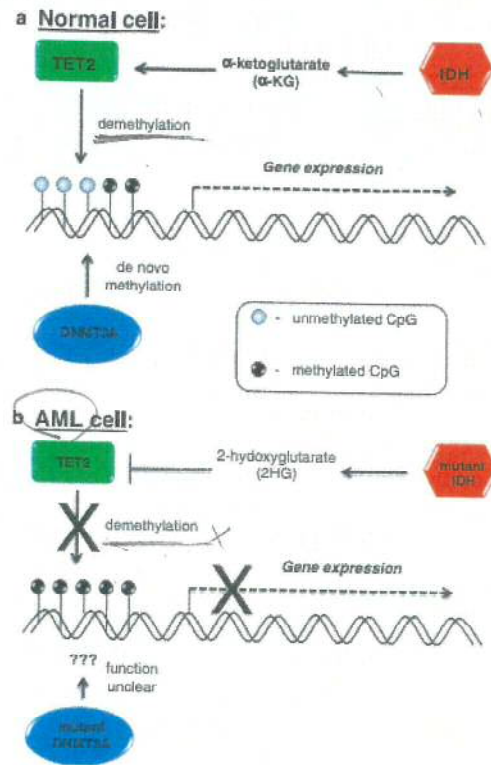
Malta TM, de Souza CF, Sabedot TS, Silva TC, Mosella MS, Kalkanis SN, Snyder J, Castro AVB, Noushmehr H.

Glioma CpG island methylator phenotype (G-CIMP): biological and clinical implications. *Neuro Oncol.* 2018 Apr 9;20(5):608-620.

IDH1変異は脱メチル化酵素活性調整を介してがん化に関与する



Trends in Cell Biology (2017) 27:783



Leukemia (2014) 28:1774