

## ヒストンの化学修飾

ヒストンタンパク質のN末端は多様な化学修飾の基質となっています。代表的な修飾としては、アセチル化/脱アセチル化、メチル化/脱メチル化、ユビキチン化、SUMO化、リン酸化などがあり、図にはこれらの修飾を触媒する酵素の列を記しています。

A.G. Inche & N. B. La Thangue, *et al. Drug Discov. Today*, **11**, 97 (2007)

アセチル化  
- p300/CBP  
- PCAF  
- GCN5  
- TIP60

脱アセチル化  
- HDAC1  
- SIRT1

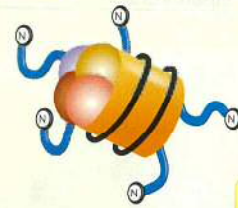
SUMO化  
- UBC9

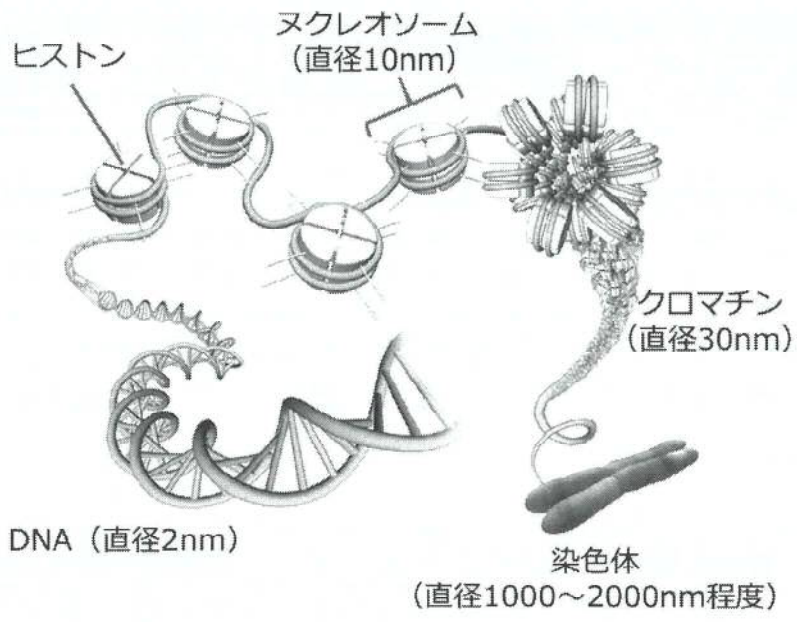
メチル化  
- SUV39H1  
- SET7/9  
- MLL  
- CARM1

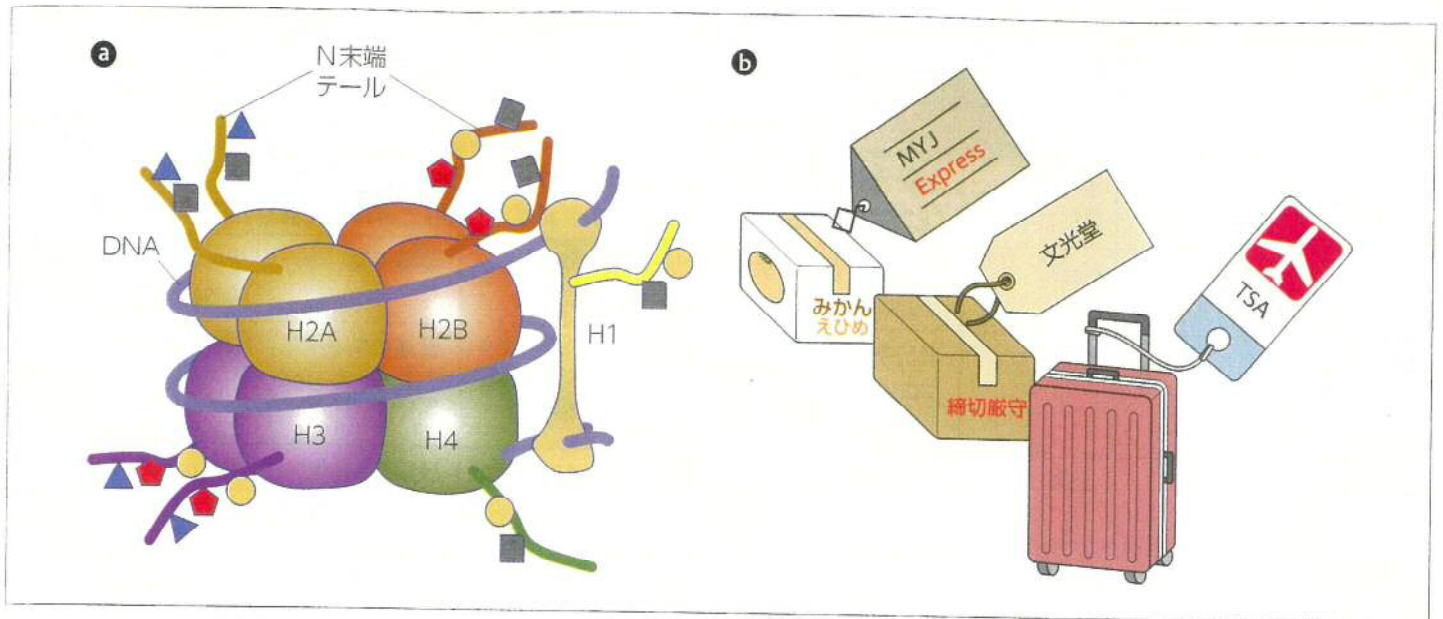
リン酸化  
- Aurora kinase  
- MSK1

脱メチル化  
- LSD1 (KDM1)  
- Jumangi-C domain demethylases (KDM2-6)

ユビキチン化  
- RING2 (hPRC1L)

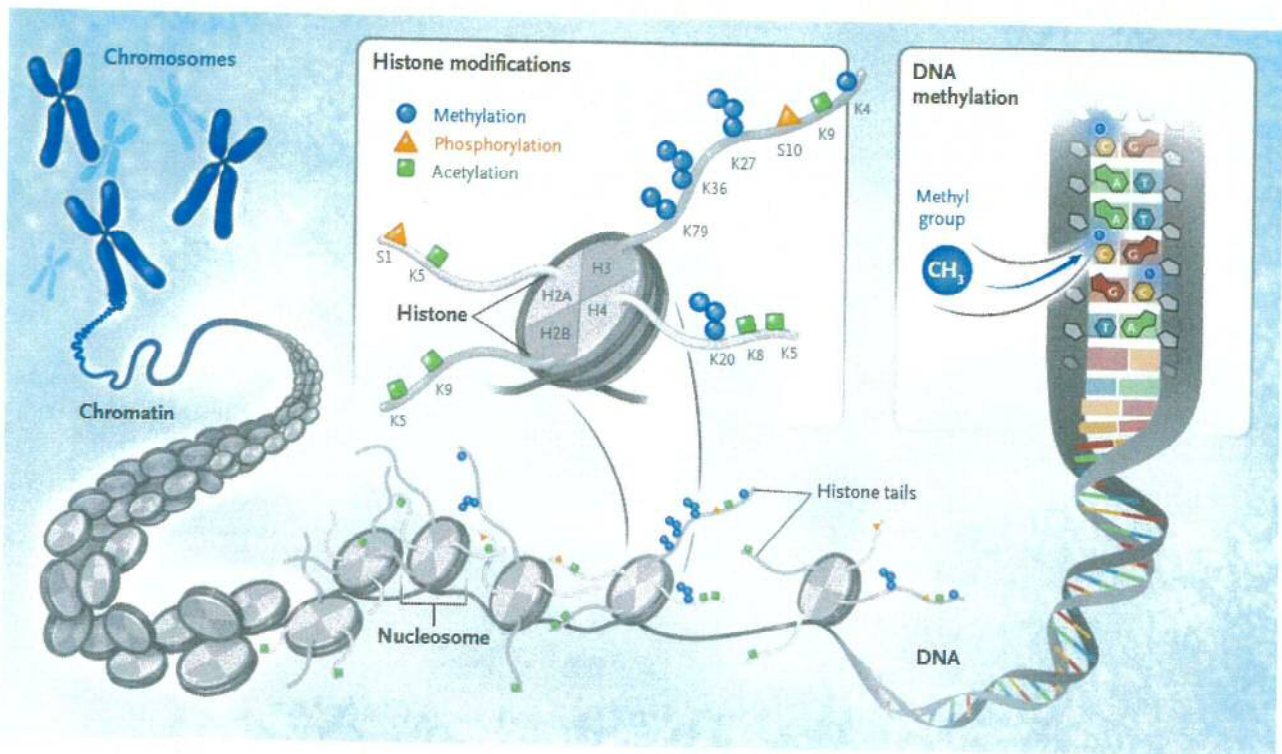


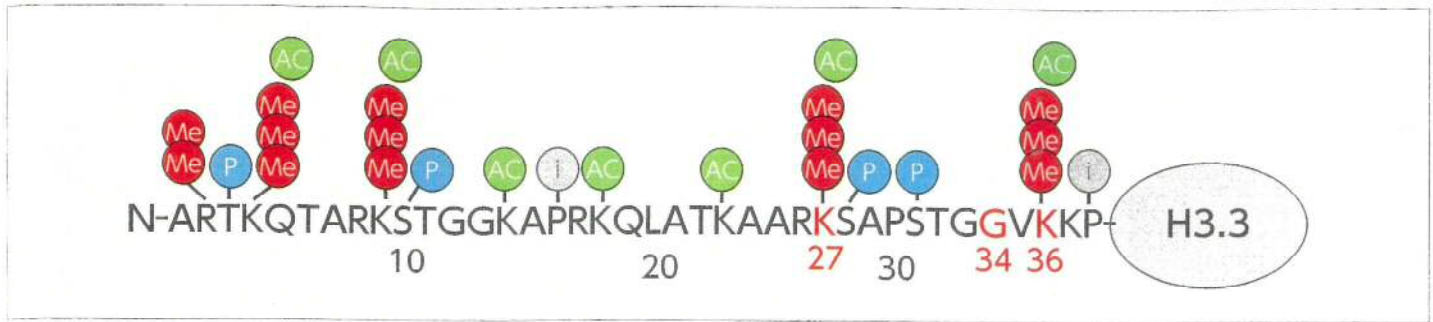




### ヌクレオソームの構造

- a: ヌクレオソームの模式図。ヒストンH3とH4はH3-H4二量体を形成し、2つのH3-H4二量体が四量体を形成する。その四量体にはさらに、2つのH2A-H2B二量体が結合し、ヒストン八量体となっている。H2A、H2B、H3、H4各々2個からなるヒストン八量体の周りに147塩基対のDNAが巻き付き、ビーズ状に梱包される。DNAの入口-出口部分ではリンカーヒストンH1が次のヌクレオソームを引き寄せてクロマチン凝集を助ける。ヒストン蛋白は球状ドメインとN末端およびC末端テールから成り、N末端テール部には翻訳後修飾により、メチル化、アセチル化、リン酸化などの分子が付加されている。
- b: ヒストン蛋白のN末端テールの修飾は、「行き先」や「取り扱い」を識別する荷物タグの役割を担う。タグの紛失、損傷や誤記は混乱や損害を招くので、タグの書き込みや情報の読み取りが適切に行われることが重要である。





ヒストン3.3 N末端テールのアミノ酸配列と修飾部位

高頻度に変異が起こる部位 (K27, G34, K36) を赤字で示す。

Me : メチル化, AC : アセチル化, P : リン酸化, I : isomerization (異性化)



コアヒストンのバリエーションとその機能、疾患との関連

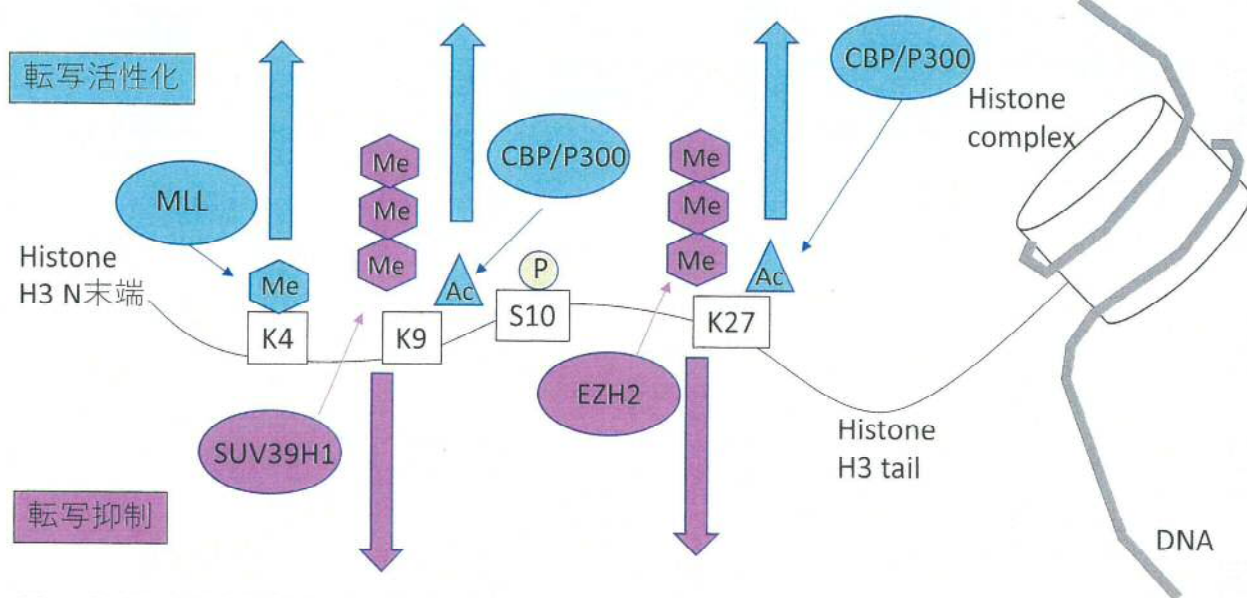
コアヒストン名		組織分布	一般的機能	がんにおける変化と機能		遺伝性疾患との関係
<b>H2A family</b>						
H2A.Z.1		全身	制御複合体との結合およびクロマチン動態	遺伝子増幅とミスセンス変異	腫瘍促進	Floating-Harbor 症候群
H2A.Z.2		全身	制御複合体との結合およびクロマチン動態	遺伝子増幅とミスセンス変異	腫瘍促進	Floating-Harbor 症候群
macroH2A1 macroH2A2		全身	遺伝子の不活性化、高次クロマチンの折りたたみ	転写抑制、スプライシング異常と増幅	腫瘍抑制	不明
H2A.X		全身	DNA 傷害への対応とクロマチンリモデリング	変異あるいは欠失	腫瘍抑制	Nijmegen break-age 症候群
H2A.B		脳と精巣	ヌクレオソームの不安定化、転写とスプライシングの促進	不明	不明	不明
H2A.L		精巣	ヒストンからプロタミンへの変化	不明	不明	不明
<b>H2B family</b>						
TH2B (TS H2B.1)		精巣	ヒストンからプロタミンへの変化	不明	不明	不明
H2B.W (H2BFWT)		精巣	不明	不明	不明	不明
<b>H3 family</b>						
H3.3	HIRA-UBN-CABIN1 系	全身	転写亢進とクロマチン動態	遺伝子増幅とミスセンス変異	腫瘍促進、クロマチン不安定性	不明
	ATRX-DAXX 系	全身	ヘテロクロマチン形成とテロメアの安定化	ミスセンス変異	腫瘍抑制	$\alpha$ -thalassaemia X-linked mental retardation syndrome
H3.Y.1 H3.Y.2 (H3.X)		脳と精巣	転写亢進	不明	不明	不明
CENP-A		全身	セントロメアの形成とゲノムの安定化	増幅、過剰発現	染色体不安定性	不明
H3.4 (H3T)		精巣	ヒストンからプロタミンへの変化	不明	不明	不明
H3.5		精巣	ヒストンからプロタミンへの変化	不明	不明	不明
<b>H4 family</b>						
H4G		全身と乳癌	rDNA の転写促進	不明	腫瘍促進	不明

コアヒストンには翻訳後修飾 (PTM) による多様性に加え、多くのバリエーションの存在が知られている。ヒストンのバリエーションは、精子形成の段階に必要で、精巣に局在するものが多い。一方でクロマチンの制御に直接関わるバリエーションには、多くの腫瘍でその異常が知られている。(文献 6, 7 より改変)

②ヒストン修飾

# ヒストン修飾 Histone modification

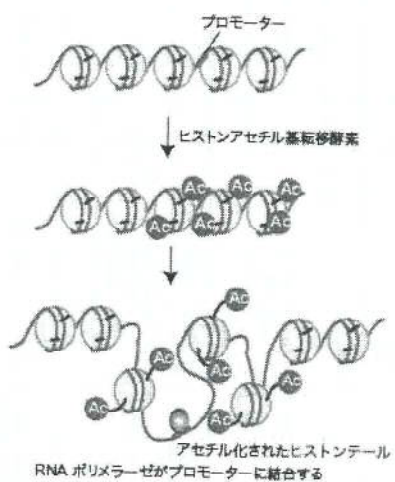
転写を調節するヒストンH3のN末端の修飾



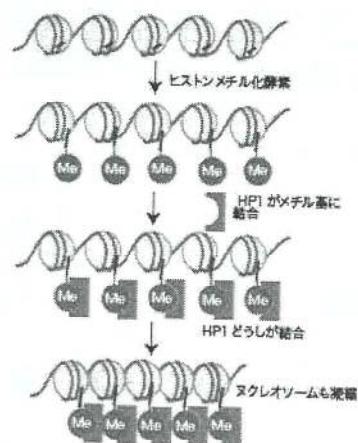
Plass, C., Pfister, S. M., Lindroth, A. M., Bogatyrova, O., Claus, R., and Lichter, P. Mutations in regulators of the epigenome and their connections to global chromatin patterns in cancer. *Nat Rev Genet* 14, 765-780, 2013.

IHC: PHH3, H3K27M, H3K27me<sup>3</sup>

## ヒストンアセチル化によるクロマチン構造の変化



## ヒストンメチル化によるクロマチン構造の変化

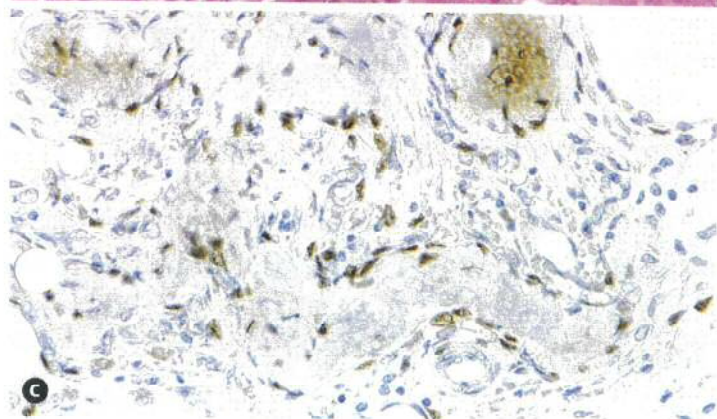
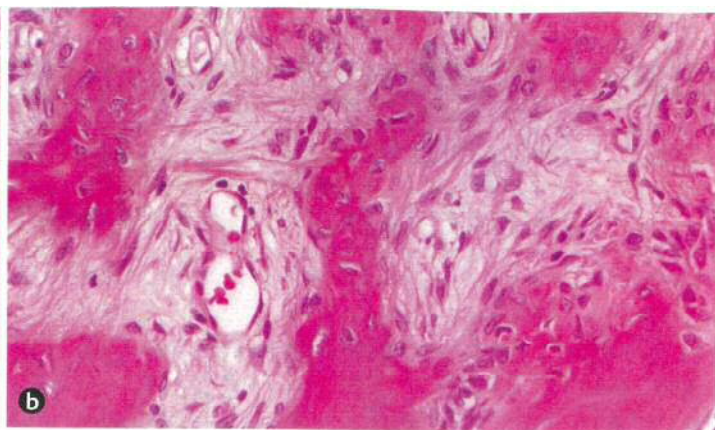
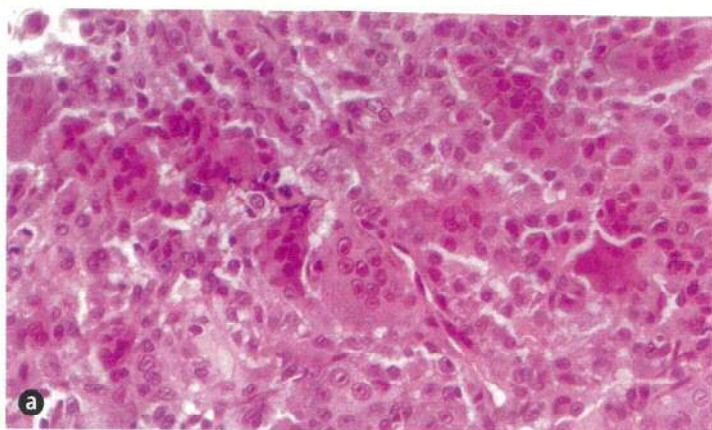




がん細胞で見られる代表的なヒストン修飾の異常

タンパク質	主な作用 (ヒストン修飾の標的)	主な異常の種類	代表的ながん
MLL	リジンメチル化 (H3K4)	転座	白血病
Set7/9	リジンメチル化 (H3K4)	発現亢進	乳がん
G9a	リジンメチル化 (H3K9)	発現亢進	肺がん, 脳腫瘍, 多発性骨髄腫
EZH2	リジンメチル化 (H3K27)	変異, 発現亢進	リンパ腫, 前立腺がん
MMSET/NSD2	リジンメチル化 (H3K36)	変異, 転座, 発現亢進	多発性骨髄腫
DOT1L	リジンメチル化 (H3K79)	MLL融合遺伝子産物との結合	混合系統白血病
KDM1A/LSD1	リジン脱メチル化 (H3K4, H3K9)	発現亢進, アイソフォーム	急性骨髄性白血病
KDM5A/RBP2	リジン脱メチル化 (H3K4)	変異, 発現亢進	乳がん, 血液がん
KDM5C/JARID1C	リジン脱メチル化 (H3K4)	変異	膵臓がん
KDM6A/UTX	リジン脱メチル化 (H3K27)	変異	固形がん, 血液がん
HP1	リジンメチル化認識 (H3K9me3)	発現減少	乳がん, 脳腫瘍
L3MBTL4	リジンメチル化認識	変異	乳がん
ING1	リジンメチル化認識 (H3K4me3)	変異	乳がん
PHD23	リジンメチル化認識 (H3K4me3)	転座	白血病
p300	アセチル化	変異, 転座	白血病, 固形がん
CBP	アセチル化	変異, 転座	白血病, 固形がん
MOZ	アセチル化	転座	白血病
HDAC2	脱アセチル化	フレームシフト変異	大腸がん
BRD3	アセチル化認識 (H4テイル)	転座	NUT正中線がん
BRD4	アセチル化認識 (H4テイル)	転座	NUT正中線がん





### 骨巨細胞腫

a: 初発時骨巨細胞腫 (HE 染色,  $\times 400$ ), 多核巨細胞が多数出現していた。

b: 再発腫瘍への Denosmab 投与後の切除検体 (HE 染色,  $\times 400$ ), 破骨細胞型巨細胞は消失して類骨・骨形成を示す組織像を呈していた。

c: 抗 H3.3 G34W 抗体による免疫染色 ( $\times 400$ ), 紡錘形細胞, 骨芽細胞の核に H3.3 G34W 陽性である。