

- 7) Tews, I., Terwisscha van Scheltinga, A.C., Perrakis, A., Wilson, K.S., & Dijkstra, B.W. (1997) *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 7954-7959.
- 8) Uchiyama, T., Katouno, F., Nikaidou, N., Nonaka, T., Sugiyama, J., & Watanabe, T. (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**, 41343-41349.
- 9) Watanabe, T., Ishibashi, A., Ariga, Y., Hashimoto, M., Nikaidou, N., Sugiyama, J., Matsumoto, T., & Nonaka, T. (2001) *FEBS Lett.*, **494**, 74-78.
- 10) Watanabe, T., Ariga, Y., Sato, U., Toratani, T., Hashimoto, M., Nikaidou, N., Kezuka, Y., Nonaka, T., & Sugiyama, J. (2003) *Biochem. J.*, **376**, 237-244.
- 11) Matsumoto, T., Nonaka, T., Hashimoto, M., Watanabe, T., & Mitsui, Y. (1999) *Proc. Japan Acad.*, **75**, 269-274.
- 12) Jee, J., Ikegami, T., Hashimoto, M., Kawabata, T., Ikeguchi, M., Watanabe, T., & Shirakawa, M. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 1388-1397.
- 13) Ikegami, T., Okada, T., Hashimoto, M., Seino, S., Watanabe, T., & Shirakawa, M. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**, 13654-13661.
- 14) Watanabe, T., Ito, Y., Yamada, T., Hashimoto, M., Sekine, S., & Tanaka, H. (1994) *J. Bacteriol.*, **176**, 4465-4472.
- 15) Ferrandon, S., Sterzenbach, T., Mersha, F.B., & Xu, M.Q. (2003) *Biochim. Biophys. Acta*, **1624**, 31-40.
- 16) Kezuka, Y., Ohishi, M., Itoh, Y., Watanabe, J., Mitsutomi, M., Watanabe, T., & Nonaka, T. (2006) *J. Mol. Biol.*, **358**, 472-484.

毛塚 雄一郎, 野中 孝昌
(岩手医科大学薬学部)

Structures of multiple-domain chitinases

Yuichiro Kezuka and Takamasa Nonaka (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Iwate Medical University, 2-1-1 Nishitokuda, Yahaba, Iwate 028-3694, Japan)

改変糖脂質抗原による iNKT 細胞を介した免疫制御

はじめに

生体が種々の外来性抗原に暴露されると、抗原特異的な T 細胞や抗体が誘導され、免疫応答が成立する。この時、ヘルパー T 細胞は IFN- γ 産生性の T ヘルパー 1 (Th1) 細胞あるいは IL-4 産生性の Th2 細胞に分化するが、自己免疫疾患やアレルギー疾患の回避には、Th1/Th2 バランスの維持が重要である¹⁾。iNKT (invariant natural killer T) 細胞は、その名の通り NK 細胞と T 細胞の機能を有するユニークな細胞であるが、活性化に伴い種々の免疫応答調節性のサイトカインを大量かつ迅速に産生する。この特性に

より iNKT 細胞は、生体内における Th1/Th2 バランスの調節細胞として近年注目を集めている。さて、通常の T 細胞とは異なり、iNKT 細胞は特定の構造を持つ糖脂質を抗原として認識する。今日、最も強力な外来性の iNKT 細胞抗原として、 α -ガラクトシルセラミド (α -GalCer) が知られている²⁾。筆者等は、 α -GalCer 由来の改変糖脂質抗原 OCH が、種々の自己免疫疾患マウスモデルに対して、iNKT 細胞依存性の Th1/Th2 バランスの調節を介した病態抑制効果を有することを明らかにし、免疫応答調節における iNKT 細胞の重要性を提唱してきた³⁾。本稿では、 α -GalCer と OCH に対する iNKT 細胞応答を比較解析した結果を中心に、iNKT 細胞のユニークな抗原認識機構と細胞応答メカニズムを紹介する。

1. iNKT 細胞とは？

iNKT 細胞は、 α/β のヘテロ二量体からなる T 細胞受容体 (以下 TCR) と NK 細胞特異的受容体を共発現し、それぞれの性格を併せ持つユニークな細胞である⁴⁾。iNKT 細胞は、マウスでは V α 14-J α 18, ヒトでは V α 24-J α 18 の均一な α 鎖と、限られた β 鎖からなる TCR を発現し、多様性に富む通常の T 細胞の TCR とは対照的である。通常の T 細胞は、抗原提示細胞上の MHC 分子により提示されたペプチド抗原を認識するのに対し、iNKT 細胞は MHC 類縁分子である CD1d 上に提示された糖脂質抗原を認識する。TCR の多様性の欠如と裏腹に、各臓器における iNKT 細胞の頻度は高く、たとえば肝臓では全単核球の 20~30% にも達することがある。iNKT 細胞は、IFN- γ と IL-4 という免疫調節性サイトカインを同時にかつ大量に産生可能であり、自己免疫疾患をはじめとして、アレルギー、腫瘍免疫、感染免疫など様々な免疫応答の調節に関与する (図 1)。一般に、IFN- γ は主に Th1 反応を誘導し、感染免疫、腫瘍免疫などを賦活化する。一方、IL-4 は主に Th2 反応を誘導し、アレルギー反応などに関わるが、過度の Th1 反応依存性の種々の自己免疫疾患には抑制的に作用する。通常のナイーブ T 細胞は、抗原刺激後数日間の分化期間後に再刺激する必要があるのに対し、抗原で刺激された iNKT 細胞は、数時間以内に大量の IL-4 と IFN- γ を同時に産生する。すなわち iNKT 細胞は、免疫応答調節のためのサイトカインソースとして非常に魅力的な細胞集団である。ところが Th1/Th2 という観点からは、IFN- γ と IL-4 は相互抑制的に作用するので、これらのサイトカインを同時に産生させるような糖脂質リガンドでは、必ずしも求める免疫応答調節効果や疾患抑制効果が得られな

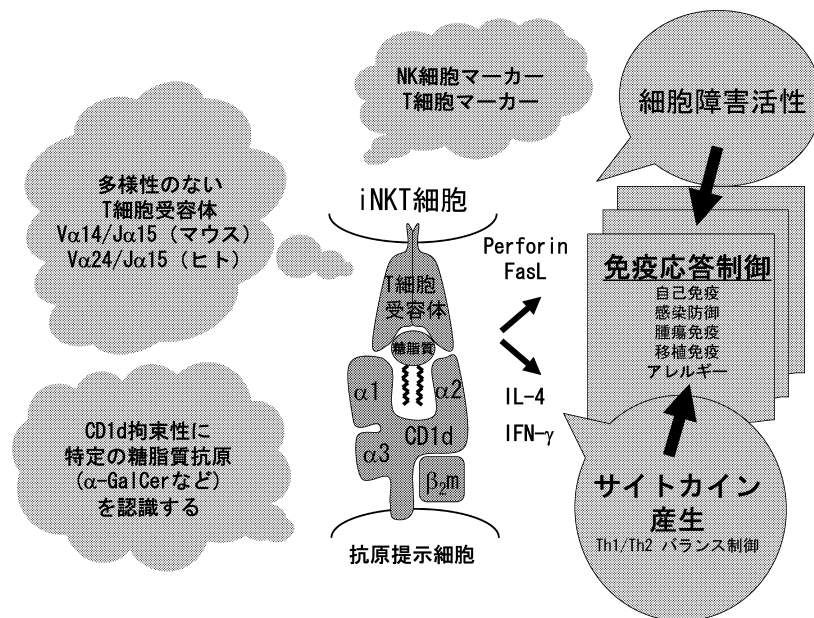


図1 iNKT細胞の有する様々な機能・作用
詳細は本文参照.

い。よって、iNKT細胞から選択的なサイトカイン産生を誘導する新規糖脂質リガンドを探索する必要がある。

2. iNKT細胞特異的糖脂質抗原⁵⁾

今日までに知られている最も強力なiNKT細胞活性化物質としては、海綿 (*Agelas mauritanus*) 由来の糖脂質分子である α -GalCerが挙げられる²⁾。 α -GalCerは、iNKT細胞抗原としてだけでなく、可溶性CD1dと会合させてiNKT細胞を検出するための α -GalCer-CD1dテトラマーとしても用いられており、iNKT細胞研究に欠かせないツールである。結晶構造解析の結果から、 α -GalCerはその脂質部分を介して抗原提示細胞上のCD1dと結合する。CD1d分子の抗原結合領域は、疎水性アミノ酸で覆われた二つのポケットを有しており、糖脂質の2本の脂肪鎖がそれぞれのポケットに収まって安定化すると考えられている。抗原の認識には、 α 結合した糖鎖が重要であり、内在性の β -GalCerのiNKT細胞活性化能は極めて低い。その後iNKT細胞機能修飾を目的として、糖鎖部分への硫酸基の導入(3-O-sulfo- α -GalCer)、グリコシド結合部の酸素原子の炭素原子への置換(α -C-GalCer)、脂肪鎖への不飽和結合の導入や脂肪鎖の伸長、短縮など、種々の改変糖脂質抗原を用いた解析が試みられたが、一定の構造活性相関を得るには至っていない。筆者らは、iNKT細胞を介した新規自己

免疫疾患治療法の開発を目的として、様々な新規合成糖脂質をスクリーニングした結果、 α -GalCerのスフィンゴシン鎖を短縮した構造を持つ合成糖脂質OCHが、iNKT細胞に選択的なIL-4産生を誘導することを初めて見いだした。OCHは実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)やコラーゲン誘導性関節炎(CIA)などの種々のマウス自己免疫疾患モデルにおいて、選択的なIL-4産生誘導による顕著な病態改善および治療効果を有することが明らかとなり、自己免疫疾患治療薬としての臨床応用への期待が高まっている³⁾(後述)。

外来抗原である α -GalCerを用いた解析が進む一方で、最近になり生理的なiNKT細胞のリガンドも報告されている。iNKT細胞の内在性リガンドとしては、イソグロブ系系列の糖脂質であるiGb3(isoglobotrihexosylceramide)がCD1d依存的にマウスおよびヒトのiNKT細胞株を活性化して、サイトカイン産生を誘導できるため、現在のところ最も有力な候補である^{6,7)}。さらにiGb3生成に関わる主要な酵素である β -ヘキソサミニダーゼbの欠損マウスではiNKT細胞が消失する⁷⁾が、これは内在性リガンドとの相互作用が、iNKT細胞の発生、分化に必須であるというデータと矛盾しない。一方、グラム陰性菌でありながら細胞壁にLPSを含まない*Sphingomonas*属細菌から抽出した糖脂質 α -glycuronosylceramideや α -galacturonosylceramide^{6,8)}、さらに

ライム病の病原菌である *Borrelia* 属細菌由来の α -galactosyl-diacylglycerolipids⁹⁾などが微生物由来の外來性リガンドとして報告されている。他にもマイコバクテリアや、種々の寄生虫由来の糖脂質分子も iNKT 細胞活性化能を有しており、これらの微生物感染と iNKT 細胞の関連の解明が待たれるところである。

3. 改変糖脂質抗原に対する iNKT 細胞応答

前述のように筆者らは、新規合成糖脂質リガンド OCH が、iNKT 細胞に選択的な IL-4 産生を誘導し、種々のマウス自己免疫疾患モデルにおける顕著な病態改善および治療効果を有することを報告した¹⁰⁻¹³⁾。そこで OCH による選択的な IL-4 産生を誘導するメカニズムを解明するため、まず各種サイトカイン産生能に対する糖脂質リガンドのスフィンゴシン鎖の長さの影響を調べると、 α -GalCer から OCH へスフィンゴシン鎖を短縮するにつれて、iNKT 細胞からの IFN- γ 産生は著しく減少したのに対して、IL-4 産生はあまり影響を受けなかった。結晶構造解析の結果から、スフィンゴシン鎖の短縮は CD1d 分子と各種糖脂質分子との相互作用に影響を与えると考えられたが、実際スフィンゴシン鎖の長さを短縮するにつれて、糖脂質分子は CD1d 分子から速やかに解離するようになっていた。次に、それぞれのサイトカイン産生に必要な刺激の持続時間を調べてみると、iNKT 細胞からの IFN- γ の産生には持続的刺激が必要なのに対し、IL-4 の産生はより短時間の刺激で誘導可能であった。予備実験の結果から、iNKT 細胞の IFN- γ 遺伝子転写はシクロヘキシミド感受性であったため、iNKT 細胞内で誘導され、IFN- γ 遺伝子転写に関わる分子の同定を目的として、マイクロアレイ解析を行った。その結果、NF- κ B ファミリーの c-Rel が、 α -GalCer 刺激後の iNKT 細胞でのみ一過性に発現増強することを見いだした。さらにレトロウイルスベクターを用いて変異型 c-Rel を遺伝子導入すると、iNKT 細胞からの IFN- γ の産生は顕著に抑制されたことから、iNKT 細胞からの IFN- γ 産生に c-Rel が関わることを示された¹⁴⁾(図 2)。つまり CD1d との不安定な相互作用により、OCH は iNKT 細胞へ持続的な刺激を与えることができず、十分な c-Rel の発現が誘導できないのに対し、TCR を介した NF-AT の活性化は OCH による短時間刺激でも誘導できるため、IL-4 産生のみが選択的に誘導されると考えられた。さらに OCH 刺激によりわずかに c-Rel の発現が誘導されても、その時点では NF-AT の活性化がすでに終息しており、c-Rel と NF-AT の協調作用による IFN- γ 産生には至らないと考えられた。T

細胞における c-Rel の活性化は新規に翻訳された c-Rel タンパク質にほぼ依存することが示されており¹⁵⁾、今回の結果と良く一致する。また最近では c-Rel 欠損マウスは EAE に著しく抵抗性であること、これは T 細胞と APC の双方の機能低下による IFN- γ 産生と引き続く Th1 分化の欠損によるものであることが示されている¹⁶⁾。

T 細胞からの選択的なサイトカイン産生誘導抗原として、APL (altered peptide ligand; 改変ペプチド抗原) がよく知られている¹⁷⁾。APL の場合、ペプチドと MHC 分子との結合に関わるアミノ酸は不変のまま、ペプチドと TCR との結合に関わるアミノ酸を置換するが、糖脂質リガンドの糖鎖部分の置換による APL 様の試みは、今のところ成功していない。OCH は、AGL (altered glycolipid ligand) となぞらえることができるが、OCH の場合、TCR との結合に必要な単糖部分は不変のまま、CD1d との結合に関わる脂肪鎖部分を改変することにより、主に iNKT 細胞に与える刺激を量的 (時間的) に変化させてその機能を調節している。一連の解析により、AGL としての OCH のユニークな作用機序の一端が明らかとなった。

4. 自然免疫と獲得免疫の仲立ちとしての iNKT 細胞

以上のように OCH は、 α -GalCer の IFN- γ 産生誘導能のみを選択的に欠くユニークな NKT 細胞リガンドである。さて α -GalCer は強力なアジュバントとして作用することが知られており、*in vivo* 投与後には樹状細胞 (DC) の活性化と、NK 細胞などの周辺細胞からの二次的な IFN- γ 産生が誘導される。そこで、OCH 投与後に *in vivo* で起こるこれら周辺細胞の挙動を、 α -GalCer との間で比較解析した。 α -GalCer 投与後には iNKT 細胞のみならず NK 細胞でも IFN- γ の高い産生が認められるが、OCH 投与後の NK 細胞の IFN- γ 産生は iNKT 細胞と同様低レベルであった。強力な IFN- γ 誘導性サイトカインである活性化 DC 由来の IL-12 の産生は、OCH 投与では α -GalCer の約 1/10 にとどまった。DC からの IL-12 産生は活性化 iNKT 細胞上の CD40 リガンドと DC 上の CD40 との相互作用に依存するが、OCH による iNKT 細胞の CD40 リガンド誘導も α -GalCer より弱かった。OCH と IFN- γ あるいは CD40 リガンドの関連をさらに検証するために、OCH と IFN- γ および刺激誘導性の抗 CD40 抗体を同時投与すると、顕著な血清 IL-12 産生の増強が誘導され、 α -GalCer に匹敵する IFN- γ 産生が認められた。以上の結果から、OCH 活性化 iNKT 細胞では、十分な IFN- γ 及び CD40 シグナルを誘導できず、結果的に IL-12 産生と二次的な IFN- γ 産生が低値

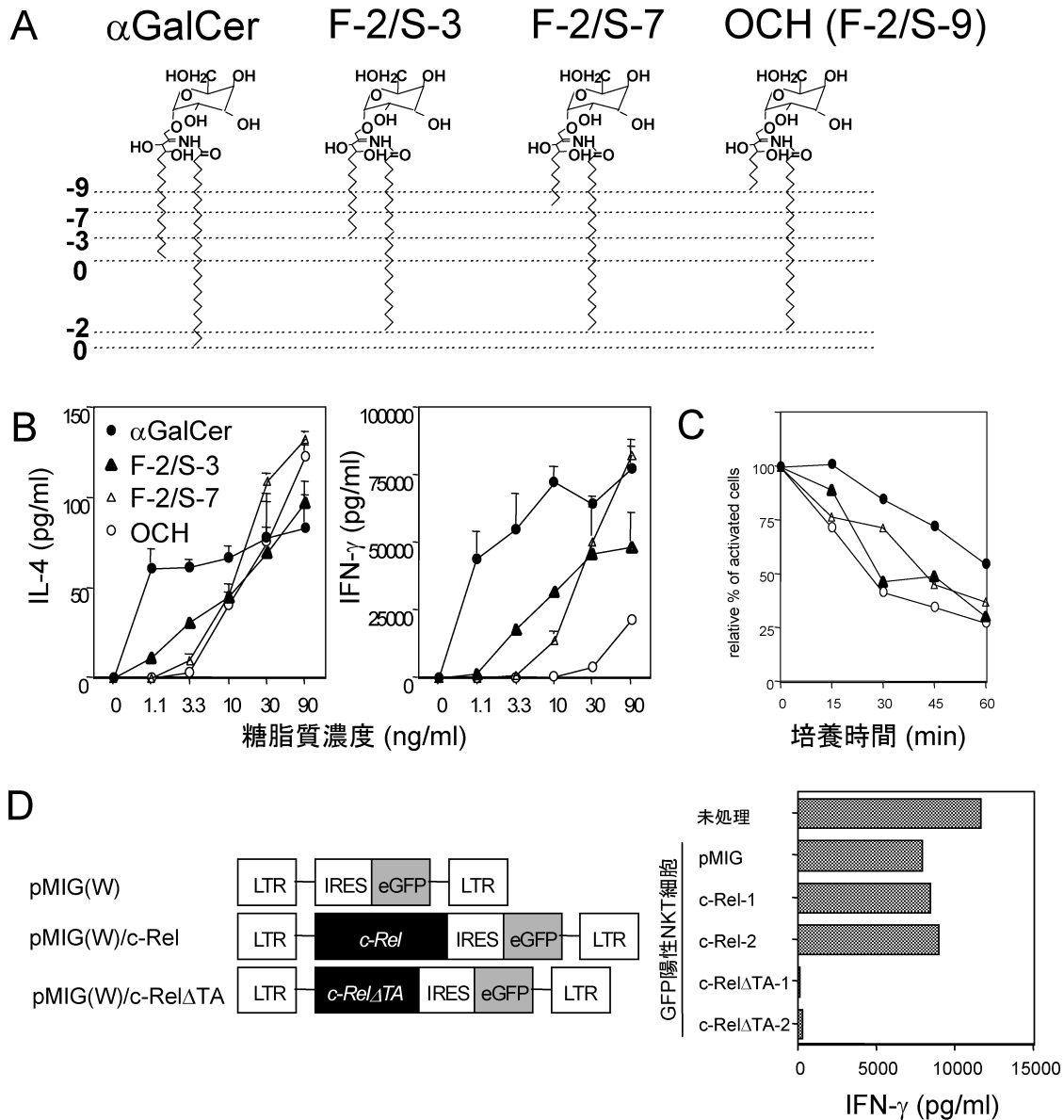


図2 iNKT細胞に対する各種糖脂質リガンドの作用

(A) 用いた糖脂質リガンドの構造を示す。相対的な略記として、 α -GalCerの脂肪酸鎖(F)とスフィンゴシン鎖(S)の長さを基準として、それぞれの文字の後に短縮した炭素数を表記した。これにより、 α -GalCerはF0/S0、OCHはF-2/S-9と表される。(B) 脾臓由来iNKT細胞に対する各種糖脂質リガンドの効果を示す。糖脂質リガンドの存在下で、iNKT細胞を72時間培養後の上清に含まれるIL-4およびIFN- γ をそれぞれ定量した。 α -GalCer(●)、F-2/S-3(▲)、F-2/S-7(△)、OCH(○)。(C) 各種糖脂質リガンドとCD1d分子との相互作用を示す。各種糖脂質リガンドを反応させたCD1d陽性抗原提示細胞を洗浄後、培地中で培養した。細胞を経時的に回収し、カルシウム指示薬で標識したNKT細胞ハイブリドーマと混合して、カルシウム流入の程度をFACSにて定量した。培養前のカルシウム流入量を100%として、CD1d陽性抗原提示細胞上に残存する活性を示した。 α -GalCer(●)、F-2/S-3(▲)、F-2/S-7(△)、OCH(○)。(D左) iNKT細胞へのc-Relの遺伝子導入に用いたレトロウイルスベクターの構造を模式的に示す。(D右) 固層化抗CD3抗体によるGFP陽性NKT細胞からのIFN- γ の産生を示す。野生型c-Rel導入群および優性変異型c-Rel(c-Rel Δ TA)導入群は、それぞれ独立した2群の結果を示す。

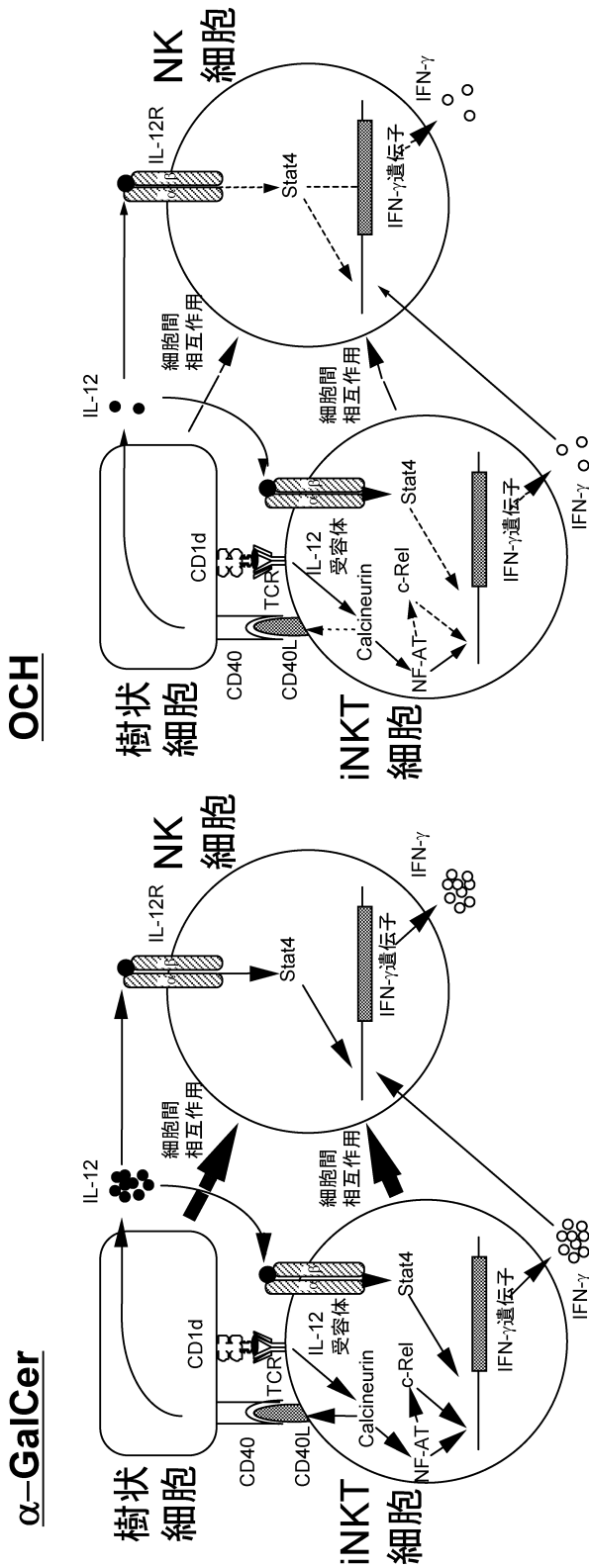


図3 α -GalCer と OCH の周辺細胞への影響の比較
 OCH 投与による iNKT 細胞上の CD40 リガンドの発現は、 α -GalCer と比べて有意に低く、DC からの IL-12 産生がほとんど誘導されない。その結果、iNKT 細胞や NK 細胞からの二次的な IFN- γ 産生誘導が低レベルにとどまるため、OCH が効果的に Th2 シフトを誘導することが可能となる。つまり細菌感染などによる IL-12 産生の有無が、OCH による iNKT 細胞のサイトカイン産生パターンに大きな影響を与える¹⁸⁾。

にとどまることが示された。さらに OCH と IL-12 を同時投与すると IFN- γ 産生が IL-12 の濃度依存的に増加し、OCH の選択的な IL-4 産生誘導能は消失した¹⁸⁾ (図 3)。

さて、DC やマクロファージからの IL-12 産生は、微生物由来の PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) と DC やマクロファージ上の TLR (Toll-like receptor) の相互作用により増強される。そこで PAMPs が OCH による IFN- γ 産生に与える影響を解析するため、TLR9 リガンドの CpG オリゴデオキシヌクレオチド (CpG ODN) の効果を検討した。CpG ODN と OCH の同時投与により IL-12 産生と IFN- γ 産生が顕著に増強し、Th2 シフトは消失したことから、PAMPs が OCH によるサイトカインパターンに大きな影響を与える可能性が示された¹⁸⁾。このことは感染による IL-12 産生誘導が、iNKT 細胞のサイトカイン発現パターンに大きな影響を及ぼすことを示している。OCH は、選択的な Th2 サイトカインの産生を介して、種々の自己免疫疾患モデルにおいて顕著な病態改善および治療効果を有することから、自己免疫疾患治療薬としての臨床応用への期待が高まっている。しかしながら、iNKT 細胞をターゲットとしたサイトカイン療法を考える際、生体の自然免疫応答環境を正しく把握し、望ましいサイトカイン産生を確保することが重要であると考えられた¹⁹⁾。

5. 終わりに

改変糖脂質抗原による iNKT 細胞を介した免疫制御メカニズムを、各種糖脂質抗原の特性との関連を中心に概説した。CD1d 分子は、マウス-ヒト間で構造的、機能的によく保存されている。よって今回得られたデータは、そのままヒトの iNKT 細胞の挙動を反映すると予想されるが、実際、当研究部で樹立したヒト iNKT 細胞クローンは、OCH 刺激により選択的に Th2 サイトカインを産生する。また CD1d 分子には多型性がないため、多様性に富む MHC 分子を介した通常のパプチド療法に求められるテイルアミドのアプローチは不要であり、この意味において iNKT 細胞をターゲットにした糖脂質療法は、適用面で大きなアドバンテージを有する。よって近い将来に、多発性硬化症やリウマチ関節炎などの Th1 依存性の自己免疫疾患に対して、OCH を用

いた iNKT 細胞依存性の糖脂質リガンド療法が期待できる。さらに、今回の解析を通じて得られた iNKT 細胞の糖脂質抗原認識に関する多くの知見が、さらなる糖脂質リガンドの改良・探索に極めて有用な情報を与えることを期待している。

- 1) Mosmann, T.R. & Coffman, R.L. (1989) *Annu. Rev. Immunol.*, **7**, 145-173.
- 2) Kawano, T., Cui, J., Koezuka, Y., Taura, I., Kaneko, Y., Motoki, K., Ueno, H., Nakagawa, R., Sato, H., Kondo, E., Koseki, H., & Taniguchi, M. (1997) *Science*, **278**, 1626-1629.
- 3) Miyake, S. & Yamamura, T. (2005) *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.*, **5**, 315-322.
- 4) Kronenberg, M. (2005) *Annu. Rev. Immunol.*, **23**, 877-900.
- 5) Tsuji, M. (2006) *Cell. Mol. Life Sci.*, **63**, 1889-1898.
- 6) Mattner, J., Debord, K.L., Ismail, N., Goff, R.D., Cantu, C., 3rd, Zhou, D., Saint-Mezard, P., Wang, V., Gao, Y., Yin, N., Hoebe, K., Schneewind, O., Walker, D., Beutler, B., Teyton, L., Savage, P.B., & Bendelac, A. (2005) *Nature*, **434**, 525-529.
- 7) Zhou, D., Mattner, J., Cantu, C., 3rd, Schrantz, N., Yin, N., Gao, Y., Sagiv, Y., Hudspeth, K., Wu, Y.P., Yamashita, T., Teneberg, S., Wang, D., Proia, R.L., Levery, S.B., Savage, P. B., Teyton, L., & Bendelac, A. (2004) *Science*, **306**, 1786-1789.
- 8) Kinjo, Y., Wu, D., Kim, G., Xing, G.W., Poles, M.A., Ho, D. D., Tsuji, M., Kawahara, K., Wong, C.H., & Kronenberg, M. (2005) *Nature*, **434**, 520-525.
- 9) Kinjo, Y., Tupin, E., Wu, D., Fujio, M., Garcia-Navarro, R., Benhnia, M.R., Zajonc, D.M., Ben-Menachem, G., Ainge, G. D., Painter, G.F., Khurana, A., Hoebe, K., Behar, S.M., Beutler, B., Wilson, I.A., Tsuji, M., Sellati, T.J., Wong, C.H., & Kronenberg, M. (2006) *Nat. Immunol.*, **7**, 978-986.
- 10) Ueno, Y., Tanaka, S., Sumii, M., Miyake, S., Tazuma, S., Taniguchi, M., Yamamura, T., & Chayama, K. (2005) *Inflamm. Bowel Dis.*, **11**, 35-41.
- 11) Chiba, A., Oki, S., Miyamoto, K., Hashimoto, H., Yamamura, T., & Miyake, S. (2004) *Arthritis Rheum.*, **50**, 305-313.
- 12) Miyamoto, K., Miyake, S., & Yamamura, T. (2001) *Nature*, **413**, 531-534.
- 13) Mizuno, M., Masumura, M., Tomi, C., Chiba, A., Oki, S., Yamamura, T., & Miyake, S. (2004) *J. Autoimmun.*, **23**, 293-300.
- 14) Oki, S., Chiba, A., Yamamura, T., & Miyake, S. (2004) *J. Clin. Invest.*, **113**, 1631-1640.
- 15) Sica, A., Tan, T.H., Rice, N., Kretschmar, M., Ghosh, P., & Young, H.A. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **89**, 1740-1744.
- 16) Hilliard, B.A., Mason, N., Xu, L., Sun, J., Lamhamedi-Cherradi, S.E., Liou, H.C., Hunter, C., & Chen, Y.H. (2002) *J. Clin. Invest.*, **110**, 843-850.
- 17) Collins, E.J. & Frelinger, J.A. (1998) *Immunol. Rev.*, **163**, 151-160.
- 18) Oki, S., Tomi, C., Yamamura, T., & Miyake, S. (2005) *Int. Immunol.*, **17**, 1619-1629.

- 19) Brigl, M., Bry, L., Kent, S.C., Gumperz, J.E., & Brenner, M.B. (2003) *Nat. Immunol.*, **4**, 1230-1237.

大木 伸司, 三宅 幸子

(国立精神神経センター神経研究所免疫研究部)

Immunomodulation by modified glycolipid ligand-stimulated invariant natural killer T (iNKT) cells

Shinji Oki and Sachiko Miyake (Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, NCNP, 4-1-1, Ogawahigashi, Kodaira, Tokyo 187-8502, Japan)

ヒストンのメチル化と転写調節

クロマチンは DNA とヒストンからなるヌクレオソームを基本単位として構成され、各ヒストンの N 末端は、アセチル化やメチル化、リン酸化、ユビキチン化など多様な翻訳後修飾を受ける。特にヒストンのメチル化は、ヘテロクロマチン形成や遺伝子サイレンシングのみならず遺伝子発現の促進にも関与しており、非常に興味深い修飾である。

ヒストンのメチル化は主にリジン残基に見られ、ヒストン H3 では K4, K9, K27, K36, K79 が、ヒストン H4 では K20 がメチル化される。これらのメチル化は転写活性化に関与するもの (H3K4, K36, K79) と転写抑制に関与するもの (H3K9, K27, H4K20) に分けられるが、転写活性化と抑制の双方に関与するものもある。またリジン残基のみでなくアルギニン残基もメチル化され、核内レセプターなどの転写調節に関与することが知られている。ヒストンのメチル化に関してはこれまでに多くの研究が行われ、それぞれの残基をメチル化する酵素やメチル化された残基に結合する因子が次々に同定されている。最近では LSD1 などのヒストン脱メチル化酵素も発見され、これまで安定な修飾と考えられてきたヒストンのメチル化が可逆的に制御される修飾であることが明らかとなった。本稿では、ヒストンのメチル化と遺伝子の発現調節に関する最近の研究について概説する。

1. ヒストンのメチル化と転写活性化

1) H3K4

テトラヒメナを用いた解析より、転写が活発な大核でヒストン H3 の 4 番目のリジン残基が主にメチル化されていることが報告され、転写活性化と H3K4 のメチル化の関係