

# 染色体 DNA のメチル化



研究ノート

田嶋 正 二\*

## Cytosine methylation of genomic DNA

**Key Words** : DNA methylation, DNA methyltransferase, gene expression

### 1. はじめに

私達の体は数え切れないほどの細胞から成り立っている。脳、骨、皮膚、肝臓など異なる組織ではそれぞれ違った蛋白質が発現することによって、それぞれの組織たらしめている。これら多様な組織も元は受精卵というたった一つの細胞から出発していて、体を形づくるためのプログラムは核にある遺伝子 DNA に納められている。驚くべきことに、一つ一つの細胞の核には、抗体産生細胞など一部の細胞は例外として、個体をつくるための情報がすべて納められている。最近話題になっているクローン羊では、既に行きあがった組織のたった一つの細胞が持つ核の設計図をもとにして羊が産まれたわけであるから、哺乳類にいたるまで、核一つが全ての遺伝情報を持っていることが改めて示されたわけである。それでは組織に分化してしまった体細胞を培養すれば個体ができるのかということ、ある種の植物とは違って、高等動物の場合ことはそう簡単ではない。うまく成功させるためには、既に組織の一員となって特別の蛋白質、遺伝情報を発現するようにプログラムされた核を

「リセット」する必要がある。逆に言えば、すでに分化した細胞の持つ遺伝情報プログラムには、塩基配列以外の何か別の、可逆的な変化が起きているはずである。つまり、塩基配列を変えることなく、可逆的に遺伝情報を制御する機構があるはずである。

遺伝情報の読み出しは時期と場所を選んで行われるが、これは遺伝子の読み出し(転写)を制御する蛋白質群によって調節されている。このような転写因子として、これまで実に多様なものが同定され、解析されている。ある組織に特異的な遺伝子の発現には、この組織に特異的な転写因子が中心的な役割を果たしていることは間違いがない。では、読み出される側の DNA は読み出されたり読み出されなかったりする情報を持っているのであろうか？

1948年に子牛胸腺の DNA に、塩基の一つシトシンの5位がメチル化された塩基が見つけれられた(図)。その後バクテリアでもこの修飾は見つけられ、これはバクテリオフェージなど外来の遺伝子と自己の遺伝子を見分けて、外来の遺伝子を排除するための認識機構として機能していることが明らかとなっている。このシトシン

\*Shoji TAJIMA  
 1951年1月17日生  
 1978年大阪大学・理学研究科・  
 生理学専攻・博士課程修了  
 現在、大阪大学、蛋白質研究所、  
 蛋白質生理機能研究部門、教授、  
 理学博士、生物化学  
 TEL 06-879-8627  
 FAX 06-879-8629  
 E-Mail tajima@protein.  
 osaka-u.ac.jp

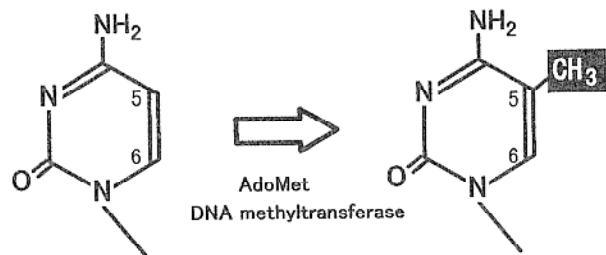


図 シトシンのメチル化

のメチル化修飾は菌類、高等植物でも認められるが、高等動物の系統樹をたどってみると、線虫や昆虫ではこの修飾が一旦消えて、棘皮動物のウニから再び現れ、脊椎動物では確立している。脊椎動物におけるシトシンのメチル化修飾は、シトシン(C)の次にグアニン(G)が続くCG配列におきる。メチル化の修飾は遺伝情報のコード化としてのシトシンの性質を変えるものではない。もしこの修飾が可逆的であれば、DNAのメチル化は遺伝情報の発現制御として機能していることが期待できる。果たしてそうであろうか？

## 2. 高等動物における DNA のメチル化修飾は何をしているのか?<sup>1, 2)</sup>

真核生物における DNA のメチル化修飾は、少なくとも動物においてはゲノムの DNA 塩基の量に呼応しており、ゲノムの塩基対として $10^9$ が境界となっている(表)。これは、進化の過程でゲノムの DNA 量が急速に増え、遺伝子の数を増大させてきたが、これら急増した遺伝子の発現場所と時期を既存の転写因子群だけでは調節しきれなくなり、読みとられる側の遺伝子がメチル化修飾を転写調節機構の一部に借用したためではないかと考えられる。

表 真核生物における DNA のメチル化

	Methylation	Genome (bps)
Yeast ( <i>Saccharomyces</i> )	No	$1 \times 10^7$
Fungi ( <i>Neurospora</i> )	Yes	$3 \times 10^7$
Nematode ( <i>C. elegans</i> )	No	$8 \times 10^7$
Insects ( <i>Drosophila</i> )	No	$1 \times 10^8$
Sea Urchin	Yes	$1 \times 10^8$
Frog ( <i>Xenopus</i> )	Yes	$3 \times 10^8$
Chicken	Yes	$1 \times 10^9$
Mouse	Yes	$3 \times 10^9$
Rat	Yes	$3 \times 10^9$
Human	Yes	$3 \times 10^9$
Plants ( <i>Arabidopsis</i> )	Yes	$1 \times 10^7$

一般にメチル化された遺伝子は転写されず、盛んに転写されている遺伝子は低メチル化状態にある。多くの組織特異的な発現を示す遺伝子では、転写が開始されるのに先立って遺伝子が脱メチル化されていくことが観察される。遺伝子の脱メチル化が転写されるための必要条件と

なっていると考えられる。そのほかにも様々な現象が DNA のメチル化が原因であると考えられているが、多くのものは、転写活性の制御、特に抑制によって説明される。

例えば発癌であるが、これは癌遺伝子や癌抑制遺伝子の突然変異によって説明される機構が報告されている。それと同時に DNA のメチル化修飾がこれら遺伝子の発現を変化させたために発症したと考えられる例が知られている。

哺乳類に特徴的な現象に遺伝子刷込(Genomic Imprinting)がある。これは父親由来の遺伝子と母親由来の遺伝子が必ずしも等価ではなく、どちらか一方だけが活性である現象である。これは塩基配列の違いによるものではなく、オスカメスの生殖細胞系列の何れかを経たことによる、可逆的な変化である。これを説明できる機構として DNA のメチル化修飾が予想されていたが、メチル化を触媒する酵素である DNA メチルトランスフェラーゼ(Dnmt)の遺伝子をターゲティングしたマウスでは、この遺伝子刷込が解消していることがわかり、やはり DNA のメチル化が遺伝子刷込の印付けの本体であることが明らかとなった。遺伝子刷込の機構の解明は現在最も盛んに研究の行われている領域で、新しい知見が次々と報告されているが、基本的には DNA のメチル化によって特定の遺伝子の転写が制御されるという素反応に帰することが出来る。

遺伝子刷込と同様哺乳類に特徴的で、しかも一对の染色体の一方だけに起きる現象に、メスの体細胞で起きる X 染色体の不活性化がある。メスでは X 染色体が 2 本あるため、遺伝子の発現量のバランスを取るために一方を不活性化する。不活性化される X 染色体から特異的に発現する転写産物、Xist、が知られているが、これが発現するとその X 染色体がメチル化を受け不活性化する。この Xist 自身の発現もメチル化によって制御されている。X 染色体の不活性化も遺伝子刷込も一对の染色体の片一方だけで起きる現象である。DNA のメチル化による遺伝子発現制御は、転写因子による制御とは異なり、対立遺伝子の一方だけを制御しうるユニークな調節機構である。

### 3. 転写阻害の機構

メチル化された遺伝子はどのようにして転写が阻害されるのかという点については、解明があまり進んでいない。大きく分けると、二通りの機構が考えられる。一つは、転写因子が結合する部位がメチル化されると、殆どの転写因子は結合できなくなることによる。その結果、転写が阻害される。これはDNAのメチル化が転写活性に直接影響する場合であるが、もう一つは間接的な機構である。DNAがメチル化されると、これを認識して結合する蛋白質が知られている<sup>3)</sup>。この種の蛋白質の結合によって、おそらく染色体の局所的な構造が変化して転写が阻害されると考えられる。この構造の変化の実体がどのようなものであるかは良くわかっていない。

### 4. DNAメチル化の調節

DNAのメチル化は、染色体DNAに新たにメチル化の模様を書き込む段階、一旦出来たメチル化の模様を維持し、そして、必要に応じてメチル基を除去する段階に分けることが出来る。マウスではメチル化模様は主として、胚発生の過程で着床直後の器官形成が起きる時期と生殖細胞系列で形成される。一旦出来たメチル化模様はDnmtの持つメチル化活性によって、DNAが複製されるときに維持される。Dnmtは複製直後に出現する、一方の鎖だけがメチル化されているヘミメチル化状態を認識して、メチル化されているCpG配列の対称の位置のシトシンにメチル基を入れる活性を持っている。新たなメチル化模様を形成する活性を担うメチラーゼの存在は予想されているが、その実体については不明である。

一旦形成されたメチル化模様は遺伝子の発現に先立って除去されるが、その機構については、まだ良くわかっていない。やはり二通りの機構が考えられている。一つは、複製を介した消極的な脱メチル化の機構である。これは、DNAが複製されるときにDnmtの活性が何らかの機構で阻害されれば、二回の複製を経ることで、複製された四組のDNA鎖の内二組は完全に脱

メチル化されるというものである。もう一つは、複製を介さずに積極的に脱メチル化されるという機構である。最近相次いで二つの系が報告された。一つはニワトリの胚で見つかったもので、メチル化シトシンを特異的に除去するグリコシラーゼを中心とした機構である。このグリコシラーゼは脱メチル化すべき配列のRNAをガイドとして持っている。メチル化シトシンの塩基を除去した後は通常の修復系によって修復される。もうひとつの機構はさらにセンセーショナルである。メチル化シトシンの切り出しと交換はRNAによって触媒されるというのである。一種のリボザイムのようなものが考えられている。現在のところ何れの反応が生体内で機能しているのかはわからないが、何れにしても、積極的な脱メチル化機構の存在は確かなものと考えられる。

### 5. おわりに

遺伝子刷込という、人間などの哺乳類に特徴的な現象の機構として、またそれに付随して発症する遺伝病の原因として、染色体DNAのメチル化が最近大きく取り上げられている。それら自身非常に興味ある現象であるのは疑いがない。しかし、DNAのメチル化は、哺乳類以前、脊椎動物以前の棘皮動物のウニから存在している。しかもウニのDnmtはそのアミノ酸配列はヒトのものとは比べても非常に良く似ている<sup>4)</sup>。哺乳類が進化の過程でシトシンのメチル化修飾を遺伝子刷込に利用したのと同様のことが、棘皮動物、原索動物から脊椎動物へと進化する過程で起きたのではないであろうか。すなわち、バクテリアでの防御機構とは違う、遺伝情報の発現制御にDNAのメチル化が利用されたと想像される。この想像が正しければ、下等な脊椎動物あるいは原索動物でDNAのメチル化の機能と調節機構を解析することで、脊椎動物が獲得したDNAメチル化の意味を理解出来るのではないかと考えている。

### 文 献

- 1) V. E. A. Russon, R. A. Martienssen, and A. D. Riggs eds. Epigenetic Mecha-

- nisms of Gene Regulation, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1996)
- 2) J. P. Jost and H. P. Saluz eds. DNA Methylation : Molecular Biology and Biological Significance, Birkhäuser Verlag (1993)
  - 3) 末武勲, 田嶋正二 DNAのメチル化とメチル化DNA認識蛋白質. 化学48, 656-657 (1993)
  - 4) H. Kimura et al. J. Biochem. 120. 1182-1189 (1996)

