

平成29年度徳島大学先端酵素学研究所
「酵素学研究拠点」 共同利用・共同研究成果報告書

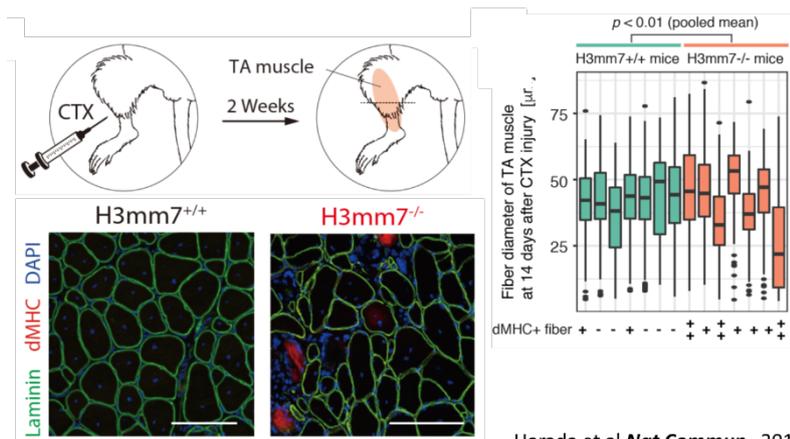
九州大学生体防御医学研究所トランスクリプトミクス分野
教授 大川恭行

DNAとヒストンの複合体であるヌクレオソームが連なって形成されるクロマチン構造は、ヒストンの翻訳後修飾やヒストンバリエント(ヒストン亜種)の取り込みによる動的な構造変換によって転写因子のプロモーター領域への結合を規定し、分化や発生の局面に応じたゲノム情報の取捨選択、つまり選択的な遺伝子発現の足場となっている。ヒストンの翻訳後修飾が活発に研究されている一方で、ヒストンバリエントの選択機序は未だ明らかとなっていない。その大きな原因はゲノムにコードされているヒストン遺伝子の全容が明らかでなかったことによる。ヒストン遺伝子は、パラログ間の相同性が極めて高く、ヒトゲノム計画が終了し15年が経過した現段階においても、いまだ解析が滞っている。我々は2015年に、コンピュータを用いた新規手法により未知ヒストンバリエント遺伝子の網羅的探索に成功し、マウスゲノムに存在する未知のヒストンH3様のバリエント遺伝子を14種同定した。以降、新たに同定したヒストンH3バリエントが構成するクロマチン構造が、遺伝子発現をどのように制御しているのか解明を進めている。

本研究プロジェクトでは、徳島大学竹本教授との共同研究として骨格筋幹細胞特異的なヒストンH3mm7を含め網羅的に機能未知ヒストンH3バリエントノックアウトマウスを作出し解析を行った。1細胞RNAseq技術を用いた解析によりH3mm7は静止期骨格筋サテライト細胞に発現し分化に伴い発現が低下することを発見した。そこで、H3mm7ノックアウトマウスを作出し、その表現型を解析したところ骨格筋再生不全を示した。そこで、H3mm7

の機能を解析するため各種エピゲノム解析を行った結果、H3mm7は活性化クロマチン構造形成、とくに弛緩したクロマチン構造形成に寄与していることが明らかとなった。X線結晶構造解析の結果、この弛緩したクロマチン構造は不安定なヌクレオソームの構造に起因していた。これらの結果から、H3mm7は骨格筋再生過程において、特定の時期に発現し機能するヒストンであると考えられた(Harada A et al., *Nat Commun*, in press, 次ページにプレスリリースを添付)。すなわち、ヒストンバリエントは、各々の組織に特徴的な転写状態をもたらす働きを持つことが示唆された。そこで現在、様々な組織において特異的に機能するヒストンバリエントを継続して解析中である。

H3mm7ノックアウトマウスは骨格筋再生不全をきたす



Harada et al *Nat Commun*. 2018

※本件については、報道解禁時間が設定されております。

報道解禁日時（日本時間）

ラジオ・テレビ・WEB：平成30年4月11日（水）午後7時
新聞：平成30年4月12日（木）付 朝刊



九州大学広報室
〒819-0395 福岡市西区元岡 744
TEL:092-802-2130 FAX:092-802-2139
MAIL:koho@jimu.kyushu-u.ac.jp
URL:http://www.kyushu-u.ac.jp

PRESS RELEASE (2018/04/11)

筋肉の再生を促進させるスイッチの発見 -筋肉の再生治療の応用に期待-

九州大学生体防御医学研究所の大川恭行教授、原田哲仁助教、前原一満助教の研究グループは、早稲田大学の胡桃坂仁志教授、東京工業大学の木村宏教授、徳島大学の竹本龍也教授、長崎大学の小野悠介准教授との共同研究により、マウスの骨格筋の再生を促進するのに必要な、これまで知られていなかった新たなヒストンタンパク質（以下ヒストン）を発見しました。

ヒストンは、遺伝情報が記された全長2メートルもの糸状のDNAを数マイクロメートル以下の細胞核内に効率よく格納するために必要な糸巻きとして機能するタンパク質です。大川教授らは、2015年に、ヒストン亜種を新たに14種類発見し、世界から注目を集めていましたが、これらの機能は不明なままでした。

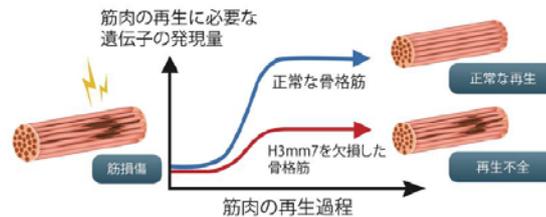
本論文では、大川教授らが発見したこれらのヒストン亜種のうち、H3mm7と名付けたヒストンが、筋肉の再生に重要であることを明らかにしました。H3mm7はマウスの筋肉（骨格筋）中にわずかに存在する筋幹細胞に多く含まれていました。筋幹細胞は、筋損傷が生じると速やかに増殖し分化することで、短時間に筋肉を再生します。これにより、生体内で最大の体積を占める筋肉の恒常性が保たれています。ところが、H3mm7遺伝子を欠損したマウスでは筋幹細胞の数は変化しないにもかかわらず、損傷後の筋肉の再生が遅延することが分かりました。その後の解析で、ヒストンH3mm7は筋幹細胞内でDNAを緩めることで細胞内の遺伝子が動きやすくする作用があることが分かりました。このメカニズムの解明により、今後の幹細胞研究や再生医療への応用が期待されます。

本研究は、科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 チーム型研究（CREST）研究領域「統合1細胞解析のための革新的技術基盤」（研究総括：菅野 純夫 東京大学 教授）における研究課題「細胞ポテンシャル測定システムの開発」（研究代表者：大川 恭行 九州大学 教授）、日本学術振興会 科学研究費 JP25116010、JP17H03608、JP15K18457、JP16K18479 および徳島大学先端酵素学研究所 共同利用・共同研究の支援により得られたものです。

本研究成果は、2018年4月11日（水）午前10時（英国時間）に英国科学雑誌「Nature Communications」で公開される予定です。



九州大学 原田助教・前原助教



（参考図）

ヘビ毒などで損傷した骨格筋の修復（再生）は、骨格筋幹細胞が筋肉の再生に必要な遺伝子の発現を上昇させ筋組織へと分化することで起こります。一方で、H3mm7遺伝子を欠損した骨格筋細胞では、筋再生に必要な遺伝子の発現が促進されないため不完全な骨格筋再生が起こります。

研究者からひとこと：ヒストン亜種は主要なヒストンとDNA配列から類似性が高く区別が困難であったことから、その存在が見過ごされてきました。本研究成果は、これらヒストン亜種が私たちの体を形成する細胞や組織の恒常性維持（筋再生など）に機能している可能性を示唆しており、今後、これらの機能破綻により引き起こされる疾患の発見や治療法の開発が期待されます。

【お問い合わせ】 生体防御医学研究所 教授 大川恭行
電話：092-642-4534 FAX:092-642-6526
Mail: yohkawa@bioreg.kyushu-u.ac.jp