

ヘテロクロマチン形成促進の分子機構 ヒストン H1 の役割

京都大学農学研究科 古川亜矢子准教授（研究当時：横浜市立大学特任助教）、同理学研究科 Samuel Blazquez 研究員、寺川 剛 准教授、横浜市立大学 西村善文名誉教授（大学院生命医科学研究科 特任教授）、東京大学定量生命科学研究所 越後谷健太特任研究員、滝沢由政准教授、胡桃坂 仁志教授、立命館大学薬学部 梅原崇史教授らの研究グループは、細胞の核内で遺伝子の発現が抑制されている領域であるヘテロクロマチン形成におけるヒストン H1 の役割について、その分子機構を解明しました（図 1）。遺伝子が発現している領域であるユークロマチンは、ヒトで約 250 種類存在するといわれる各細胞の機能を決定しています。ヘテロクロマチンとユークロマチンの変換は、同じ遺伝子を持っている各細胞がどのようにその機能を発現するか決定するのに大きく関わっています。

本研究成果は、2026 年 4 月 9 日に *Communications Biology* 誌に掲載されました。

研究成果のポイント

- クロマチンの基本単位であるヌクレオソームを構成しているヒストンの役割
- ユークロマチン形成に関与するヒストン H3 と H4 の協調的な化学修飾（アセチル化）
- ヒストン H1 があると協調的な化学修飾が抑制されヘテロクロマチンを促進する

ヌクレオソーム中のヒストンテール間の動的相互作用変化

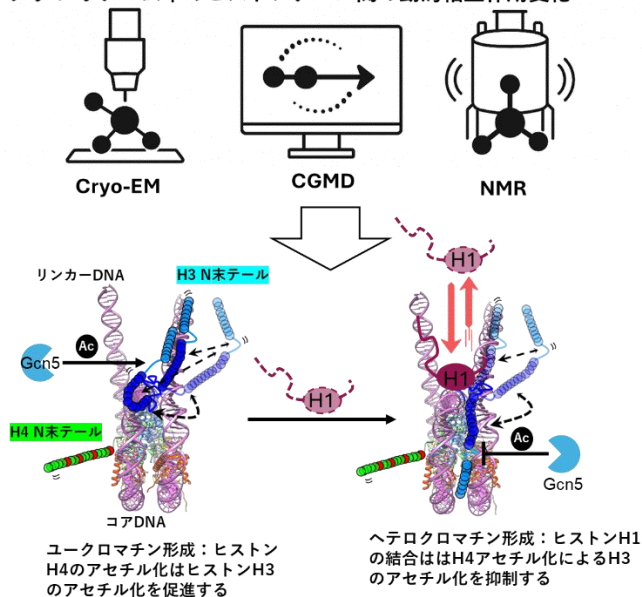


図 1 クライオ電子顕微鏡 (Cryo-EM) *1 法、粗視化分子動力学計算 (CGMD) *2、核磁気共鳴 (NMR) *3 法を用いて核内で遺伝子の発現が活性なユークロマチン形成と不活性なヘテロクロマチン形成に関与するクロマチンの構成単位であるヌクレオソーム中のヒストンの化学修飾（アセチル化）とヒストン H1 の役割の分子機構を解明した。

研究背景

細胞中の核内の DNA は、ヒストンタンパク質に巻き付いてクロマチン構造を形成していますが、非常に密に凝集したヘテロクロマチンと、それ程凝集していないユークロマチンが存在します。ヘテロクロマチンでは遺伝子の発現が抑制されていますが、ユークロマチンでは特定の遺伝子が発現し細胞の特異性を決めています。ヘテロクロマチンとユークロマチンの変換により、ヒトでは約 250 種類と言われている細胞の種類が決められています。この変換の制御が異常になると、細胞はがん化や様々な疾病の原因にもなりますので、クロマチン構造変換の正常な制御は私達の健康な体の維持に非常に重要です。

クロマチンを構成する単位はヌクレオソームです。4 種類のヒストン(コアヒストン:H2A、H2B、H3、H4)の各 2 量体の合計 8 量体の周りに約 146 塩基対の DNA (コア DNA) が巻き付いて、その両端から約 10-30 塩基対の DNA (リンカーDNA) が突き出しています。リンカーDNA には 1 個のリンカーヒストン H1 が結合しています。各ヒストンの N 末や C 末に存在するヒストンテールの化学修飾がユークロマチンやヘテロクロマチン形成を制御しています。有名な化学修飾としてはヒストンのリシンのアセチル化があります。アミノ酸のリシン残基は正電荷を帯びていて、ヌクレオソーム中の負電荷を帯びた DNA と動的に相互作用して DNA の動きを止めています。よってヘテロクロマチン中のヒストンテールはインタクトの正電荷を帯びたリシン残基になっています。ところがユークロマチンでは遺伝子の発現を行うためにヌクレオソームが緩んで DNA が離れる必要があります。そのためにはヒストンテール中の正電荷を消す必要があり、リシン残基がアセチル化されます。ユークロマチン中のリシン残基はほとんどアセチル化されています。このようにヒストンテールのリシン残基のアセチル化と脱アセチル化は酵素によって行われ、各々ヒストンアセチル化酵素 (HAT) やヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) と呼ばれています。

研究内容

ヒストンのアセチル化として特にヒストン H4 の N 末テールの 5 番目、8 番目、12 番目、16 番目に存在するリシン (H4-4K と略記) のアセチル化 (H4-4Kac と略記) がユークロマチン形成に重要です。私たちは、以前の研究でヒストン H4-4Kac を含むヌクレオソームと通常のヌクレオソームの構造を比較したところ、ヌクレオソームのコアの構造は変化しないのに、H4 のテールの動的構造が変化し、さらには H3 の N 末テールの動的な構造も変化することを見出しました。H4 のテールはアセチル化により DNA 結合型から DNA 非結合型に変化しますが、その結果 H3 の N 末テールの DNA 結合型構造も変化し、更にその動的な構造変化によって H3 の N 末テールの酵素によるアセチル化反応が促進されることを見出し論文として発表しました[1,2]。この事は H4 のアセチル化が H3 のアセチル化と協調していること意味し、ユークロマチンの協調的な形成に対応します。H4 のアセチル化による H3 の N 末テールの動的な構造変化を図 1 (左) で示しています[1-4]。

それではヘテロクロマチン形成はどう担保されるのかが次の疑問点になります。ヘテロクロマチン形成にはリンカーヒストン H1 も関与しています。今回の実験ではリンカーヒス

トン H1 の存在が H4 と H3 の N 末テールの相互作用にどう影響するのかを調べてみました。H1 が結合したヌクレオソームを特にクロマトソームと呼びます。

図 2 にヒストン H4-4Kac を含むクロマトソームのクライオ電顕構造の一例を示します。ヌクレオソーム上にヒストン H1 が結合していますが、ヌクレオソームのコアの構造もヒストン H1 のコアの構造にも通常の H4 の構造[5]と全く変化が見えませんでした。H4 のアセチル化によってヌクレオソームの構造変化はありません。

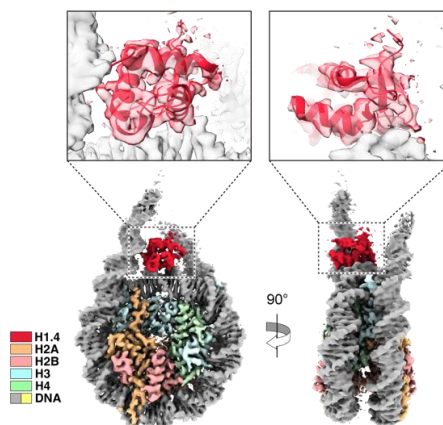


図 2 H4 アセチル化クロマトソームのクライオ電顕構造。上部の拡大図は H1 のコアの構造を示す

次に粗視化分子動力学 (CGMD) 計算を行いました。図 3 の上段が通常の H4 を含んだクロマトソームで下段が H4-4Kac を含んだクロマトソームです。クロマトソーム中にはヒストン H3 が 2 個存在しますので、ヒストン H1 のコアに近い方を proximal (p) と呼び遠い方を distal (d) と呼んでいます。H4 のアセチル化によって H3 の distal の N テールの動的なコア DNA への結合が少し減っていますが、大きな変化は見えませんでした。

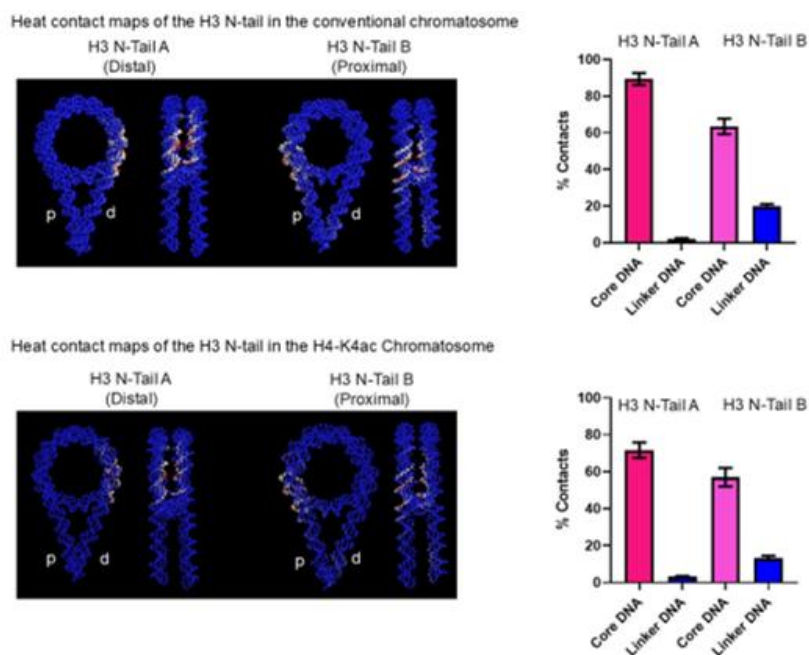


図 3 MD 計算によるクロマトソーム(上)と H4 アセチル化クロマトソーム(下)中の H3N 末テールの接触構造

図 4 に H4 アセチル化クロマトソーム (黒) と通常のクロマトソーム (赤) の H3 の N 末テールの NMR のシグナルを示します。通常のクロマトソームではシグナルが 2 つに割れています。2 個の H3 の proximal と distal の N 末テールのシグナルを示しています。H4 が

アセチル化されると 2 個のシグナルは 1 個に変化しますので NMR の測定の間で 2 個の N 末テールは動的に 1 個のシグナルに変換したことがわかります。その収束した 1 個のシグナルはリンカーDNA が存在しないヌクレオソームコア (NCP) 中の N 末テールのシグナルに対応しています。動的なリンカーDNA 結合型はヒストンアセチル化酵素と反応しますが、リンカーDNA が存在しない NCP ではコア DNA と動的に相互作用しますのでアセチル化酵素の反応を受けにくくなります。実際に H3 の N 末テールのアセチル化反応を追跡すると図 5 に示すように H4 アセチル化クロマトソームではアセチル化反応が極めて遅くなっていることがわかります。通常のヌクレオソーム中やクロマトソーム中では H3 の N 末テールはアセチル化されやすいのに H4 がアセチル化されたクロマトソームでは H3 の N 末テールのアセチル化が抑えられているのはヒストンのアセチル化の協調的な反応をクロマトソーム中のヒストン H1 が抑えていることとなります (図 1 (右))。ユークロマチン形成の協調的なヒストンテール間の相互作用をリンカーヒストン H1 が抑制し、ヘテロクロマチン形成側に制御していることとなります。

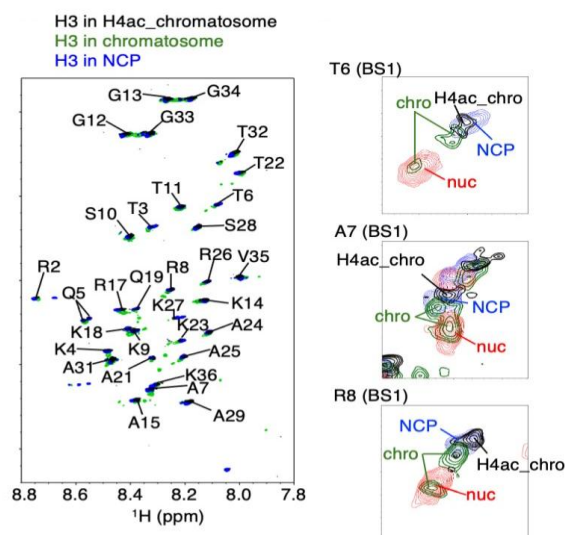


図 4 H3N 末テールの 2 次元 NMR スペクトル
横軸が 1H の縦軸が 15N の化学シフト。H3N 末テールの 36 個のアミノ酸シグナルをクロマトソーム (赤)、H4 アセチル化クロマトソーム (黒)、NCP (青) で重ね書き。右図は 6 番のトレオニン、7 番のアラニン、8 番のアルギニンの各シグナルの拡大図である

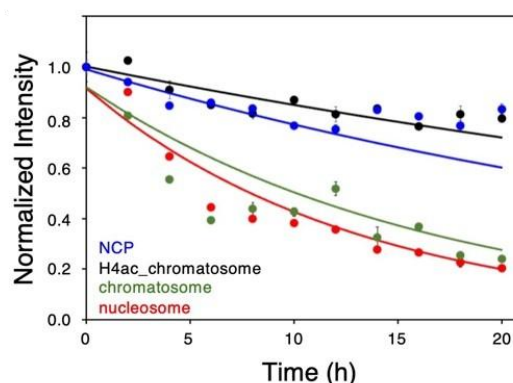


図 5 H3N 末テールのリシン 14 番のアセチル化反応の追跡
アセチル化酵素を加えた後で、NCP (青)、アセチル化クロマトソーム (黒)、クロマトソーム (緑)、ヌクレオソーム (赤) 中の H3N 末テールのリシン 14 番の NMR シグナルのアセチル化による強度変化を各時間でプロットした

今後の展開

ヘテロクロマチンの形成は細胞の分化やがん化に於いて非常に重要で、ヘテロクロマチン構造の異常は個々の遺伝子の発現パターンを大きく変化させ、これが発がん過程、あるいは悪性化へ寄与しています。本研究で解明したユークロマチン形成とヘテロクロマチン形成に参与するリンカーヒストン H1 の分子機構の解明は細胞分化や発がん過程の理解に役立つと考えられます。

研究費

本研究は、AMED 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業、文部科学省「先端研究基盤共用促進事業(共用プラットフォーム形成支援プログラム) NMR 共用プラットフォーム」、JSPS 科研費(基盤 B)の一環で行われました。

論文情報

タイトル: Linker histone H1 represses H3 tail acetylation induced by H4 tail acetylation and alters its dynamics

著者: Ayako Furukawa, Kenta Echigoya, Samuel Blazquez, Masatoshi Wakamori, Hideaki Ohtomo, Yasuo Tsunaka, Takashi Umehara, Tsuyoshi Terakawa, Yoshimasa Takizawa, Hitoshi Kurumizaka and Yoshifumi Nishimura

掲載雑誌: Communications Biology

DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-026-09926-y>

用語説明

*1 Cryo-EM (クライオ電子顕微鏡): 解析試料を氷の中に分散し、電子顕微鏡で分散した各々の試料を個別に解析し、多数の電子顕微鏡像から 3 次元構造を再構築する。通常の電子顕微鏡では試料が真空中で干からびた構造になるが、Cryo-EM では水溶液中の試料の 3 次元構造を氷の中に固めた状態で測定できるのでより機能構造が判る。最近の技術的な進歩により原子レベルでタンパク質や DNA との複合体構造が解析できるようになった。

*2 CGMD (粗視化分子動力学計算): タンパク質中の全原子に基づく分子動力学計算に代わり、粗く原子集団で分子動力学計算を行う。

*3 NMR (核磁気共鳴): 核スピンをもった原子核(^1H 、 ^{13}C 、 ^{15}N)は強い磁場中で磁場の強度に応じて特異的にラジオ波(600MHz、800MHz、950MHz)を吸収し、タンパク質中の原子核の動的な情報を与える。ふらふらと揺らいでいるタンパク質部位の原子レベルでの同定が可能である。

参考文献

1. Furukawa A, Wakamori M, Arimura Y, Ohtomo H, Tsunaka Y, Kurumizaka H, Umehara T, Nishimura Y. Acetylated histone H4 tail enhances histone H3 tail acetylation by altering their mutual dynamics in the nucleosome. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 117, 19661-19663 (2020). doi: 10.1073/pnas.2010506117.
2. Furukawa A, Wakamori M, Arimura Y, Ohtomo H, Tsunaka Y, Kurumizaka H, Umehara T, Nishimura Y. Characteristic H3 N-tail dynamics in the nucleosome core particle,

nucleosome, and chromatosome. *iScience*. 2022; 25:103937. doi: 10.1016/j.isci.2022.103937.

3. Tsunaka Y, Furukawa A, Nishimura Y. Histone tail network and modulation in a nucleosome. *Curr Opin Struct Biol*. 2022 75: 102436. doi: 10.1016/j.sbi.2022.102436.
4. Okuda M., Tsunaka Y., Nishimura Y. Dynamic structures of intrinsically disordered proteins related to the general transcription factor TFIID, nucleosomes, and histone chaperones. *Biophys Rev*. 2022 14:1449-1472. doi: 10.1007/s12551-022-01014-9.
5. Zhou, B., Feng, H., Kale, S., Fox, T., Khant, H., de Val, N., Ghirlando, R., Panchenko, A., and Bai, Y. Distinct Structures and Dynamics of Chromatosomes with Different Human Linker Histone Isoforms. *Mol Cell* 81, 166-182 (2021).