

## なつかしい響き。ヒストン！

あくまで私個人にとって懐かしい響きなのですが、2011年9月に薬価収載され発売されたボリノスタット（ゾリンザカ<sup>®</sup>セル 100 mg<sup>®</sup>）という薬があります。「皮膚T細胞性リンパ腫」への適応を有する薬ですが、作用機序は『ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用』によるとされています。

大学4年生と大学院修士課程の2年間、私の研究テーマはH1ヒストンに関するものでした。当時私が所属していたのは生物薬品化学講座という名称の研究室でした。名前の印象からは生物と医薬品の関わりを調べる研究、医薬品を生化学的観点でとらえる研究をしている教室と思われるかもしれませんが、実際のところは生化学で、それも細胞核内の生化学でして、いわゆる分子生物学の分野でした。私がいた頃は研究内容は一切薬とは関わりがなく、そのことが私を医療の現場へ、病院へと誘ったと思います。

ともあれ、当時はこの分野での仕事の内容で将来薬が出てくるとしたら、抗がん剤あたりがまず最初であろうかと思っていましたが、卒業してから31年目にしてヒストンという名前に関わる抗がん剤が出てきて・・・1年前から感動している次第です。

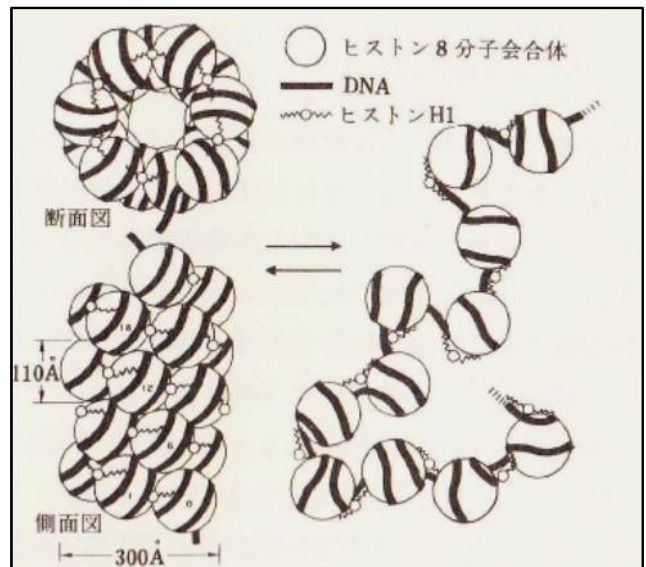
### 1) ヒストンとは

遺伝子は究極的にはDNAと呼ばれる核酸の二重らせん構造です。一つ一つの細胞の中の核内にあるDNAの長さは約2メートルもあり、うまい具合に核内に折りたたまれています。その折りたたむ構造を維持する際に必要なものがヒストンという塩基性の蛋白質になります。

塩基性蛋白質というのはリジンやアルギニン等のアミノ酸の含有比率が高い蛋白質で、中性付近では正電荷を帯びる性質のある蛋白質です。一方、DNAは構造の中にリン酸基を持っており全体として負電荷を帯びています。つまり、正と負で結合性が高く、お互いにくっつきやすい性質を持っています。

ヒストンは5種類ありまして、まずH2A、H2B、H3、H4という4種類のヒストンが2個ずつ集まって計8個のヒストンが一個の塊り（コア）を作ります。図の○でしめた部分がそれにあたります。DNAはコア部分に1と3/4回巻き付いてから、次のコアに巻きついて行きます。数珠状につながった構造体をヌクレオソーム構造と呼んでいましたが、これらが更に寄り添って、より凝縮した形になって染色体というコンパクトな構造体を形成していくわけです。

5番目のH1ヒストンは、他の4種のヒストンとは異なりコアを形成せず、コアの外側でDNAと寄り添うような形で結合しています（図中、小さな○の両側にニョロニョロが付いたもの）。



### 2) H1ヒストンとは

私が研究していたのが、このH1ヒストンでしたが、このヒストンは他のヒストンとは異なる場所に存在していること、他のヒストンはそれぞれがほぼ一種類のアミノ酸構成をしているのに対して、4～5種類のアミノ酸構成の異なる亜種が同一核内に存在していること、かつ臓器間で亜種の存在比

## 回覧

率が異なること、他のヒストンよりリジンという塩基性アミノ酸を多く含んでいること、分子量が他のヒストンの倍近くあること、他のヒストンは生物間でアミノ酸構成で違いはあまり見られないのに対して、アミノ酸構成で変異している率が高く、生物進化と関連していそうなこと、リン酸化を受けてDNAから離れやすいこと・・・など色々と他のヒストンと性格が異なる特徴があります。

以上の特徴などからDNAから離れやすい位置や性質を持っているので遺伝子発現に重要な役割を担っているのではないかと、亜種の存在は遺伝子的に活性な領域と非活性な領域での区別に関係があるのではないかと、生物進化の解明に寄与できないかと等いろいろな可能性が考えられる研究対象でした。

私はマウスの白血病細胞L5178Yという培養細胞を用いてH1ヒストンの5種類の亜種を単離する方法を確立し、それらのアミノ酸組成を解析したり、何故H1ヒストンだけに亜種が存在しているのかの探究の一環として、リン酸化が亜種間でどのように異なる様相をとるかをみたりしていた・・・と記憶しています。

### 3) ヒストンのアセチル化とは

ヒストンは塩基性蛋白質で正の電荷を帯び、DNAはリン酸塩によって負の電荷を帯びているため結合しやすいと前述しましたが、mRNAを合成する時やDNAが複製する際には、凝縮した構造体をほぐしていく必要があります。ヌクレオソーム構造体にはヒストン以外の蛋白質も付近に存在しており、それはDNA合成酵素であったり、RNA合成酵素であったり、DNAを切断する酵素であったり、リン酸化酵素であったり、アセチル化酵素だったり、脱アセチル化酵素であったりと他にも多くの非ヒストン蛋白質と呼ばれる蛋白質を含んでいます。そして、これらの一部の酵素がDNAをほぐす役割を担います。ちなみに、これらの複合体をまとめてクロマチンと呼んでいます。

ヒストンとDNAの結合性を緩めるものとして、ヒストンのリン酸化やアセチル化があります。ヒストンに存在するアミノ酸のセリンやスレオニンのOH基やリジンやヒスチジンのNH<sub>2</sub>基にリン酸を結合させ負電荷を帯びさせて、DNAの持つ負電荷と反発させて結合性を緩めます。またアセチル化はリジンのNH<sub>2</sub>基が中性下ではNH<sub>3</sub><sup>+</sup>と正電荷を帯びているため、そこをアセチル化して正電荷を±ゼロにしてしまうことでDNAの負電荷との結合性を弱めます。

このようにヒストンのアセチル化はヒストンとDNAの結合を弱めて凝縮したDNAをほぐして、種々の遺伝子発現を惹起するのに役立つと言われています。このアセチル化は比較的早い速度で脱アセチル化酵素によりアセチル基がはずれてしまう特長もあります。

### 4) ボリノスタットの作用機序

ボリノスタットは上記のヒストン脱アセチル化酵素の阻害薬ですから、ヒストンのアセチル化を維持するための薬になります。つまり遺伝子発現=蛋白質の発現を惹起しやすくする薬といえます。

既に癌化してしまった細胞に、この薬剤を投入して期待できることは、がん細胞の分化やアポトーシスを誘導して、腫瘍増殖を抑制したり、他の正常細胞の持つがん抑制遺伝子を新たに発現したりすることだとされていますが、詳細には分かっていないようです。

ヒストン脱アセチル化酵素は正常な細胞核内にも存在している酵素ですから、蛋白質発現に関連する何らかの副作用が出てくると考えておいた方がよいでしょう。

次の重大な副作用の理由は私の推測でしかないのでありますが、肺塞栓や深部静脈血栓症は、たとえば肝臓における血液凝固因子(蛋白質)の合成促進、高血糖は肝臓などの糖新生酵素の合成促進などが考えられるかもしれません。また発がん性も懸念されますが、がん原性試験は実施していないという若干気になる記載もインタビューフォームにはありました。

#### 【参考資料】

大場義樹著「クロマチン」、東京大学出版会（1986年）←著者は私がいた研究室の教授

あとがきにあった文●苦勞待ちのクロマチン、いずれこの身は死すともヒストン（まだご存命です）  
ゾリンザ®のインタビューフォーム

キャンベル・ファーレル生化学第4版（2006年）