

総説：初期胚におけるヒストン H3.3 を介した 遺伝子発現開始の制御機構

野 老 美紀子、申 承 旭、佐 藤 学、
松 岡 俊 樹、松 本 和 也

哺乳動物の初期胚が正常な胚発生を進めていく上で、受精後の DNA メチル化やヒストンアセチル化などのエピジェネティック修飾のダイナミックな変化は重要であると考えられている^{1), 2)}。さらに、最近の研究によりヒストン修飾の変化だけでなく、ヒストンバリエントも遺伝子発現制御機構や DNA 修復機構に深く関与していることが明らかになりつつある。これまで、ヒストンバリエントの機能について、多くの研究が行われてきたが、2005 年にショウジョウバエの雄性前核形成不全変異体が発見され、この変異の原因として、ヒストン H3.3 が雄性前核に正しく取り込まれないことが明らかになった³⁾。しかし、ヒストン H3.3 が哺乳動物の初期胚で果たす詳細な機能に関しては、知見がほとんどない。そこで、本稿ではヒストン H3 のバリエントであるヒストン H3.3 に着目して、ヒストン H3.3 の特性を示し、さらにショウジョウバエやマウス初期胚における局在解析を紹介する。そして、最後にヒストン H3.3 の特性を利用したマウス初期胚における遺伝子発現制御機構解明への展開について概説する。

1. 緒 言

一般に、DNA はヒストンと結合することによって安定的に核内に収納されている。DNA とヒストンが結合したヌクレオソームは、およそ 145 塩基対の DNA と 4 つのヒストン H2A、H2B、H3 および H4 各々 2 個ずつの 8 量体（ヒストンオクタマー）からなる数珠状の構造を持つ。さらに、DNA とヒストンが結合した領域と、DNA にほとんど何も結合していない領域からなる数珠状の構造を持つ高次クロマチン構造が形成されている。一方、ヒストンは DNA を安定に核内に収納する働きだけでなく、遺伝子発現制御にも関与することが知られている。このヒストンの遺伝子発現制御への関与には、各々のヒストン 8 量体から尾部（ヒストンテイル、特に N 末端）側のアミノ酸残基へのエピジェネティック修飾（遺伝子配列に変化を及ぼさず、遺伝子発現に影響を与える後生的な修飾）が重要な役割を果たしている。特に、ヒストンテイルは、アミノ酸配列が進化上高度に保存されており、ヌクレオソームの外側に位置することから、DNA とヒストンが結合した状態でも様々な修飾を受けることが可能である。さらに、ヒストンテイルに存在するアミノ酸残基が、特定の化学反応基グループを付加される修飾を受けると、それによりアミノ酸残基の電荷が変化し、その結果クロマチン構造が弛緩あるいは凝縮する。また、特定のアミノ酸が化学修飾されると、それが目印となり、その修飾を認識したタンパク質によってクロマチン構造が変化することも明らかになっている^{4), 5)}。例えば、ヒストン H3 の N 末端における 9 番目のリジン残基（H3K9）がメチル化されると、ヘテロクロマチンの形成に働く Heterochromatin Protein 1（HP1）が、そのメチル基を認識して結合する。HP1 は、DNA メチル化酵素や Histone Deacetylase（HDAC）を動員するとともに、HP1 同士集合化することにより、周辺クロマチン領域は閉じた状態（凝縮）に変換される。そして、このような分子機構により、遺伝子のサイレンシングが起こることも明らかになっている⁵⁾。エピジェネティック修飾には、DNA のメチル化、ヒストンのアセチル化、メチル化およびリン酸化などの化学的修飾などがあり、結合し

ている染色体領域や時期さらには修飾の位置やその種類に依存して様々な生物学的役割を果たしていることが明らかになりつつある。

哺乳動物における初期胚発生の分子機構においても、エピジェネティック修飾は、重要な役割を果たしていることを示唆する知見が蓄積されている。マウス MII 期の未受精卵には母性由来のアセチル化したヒストンが多く蓄えられているが、受精後にこのアセチル化ヒストンは、精子由来の雄性ゲノムにすみやかに取り込まれ⁶⁾、一方、雌性ゲノムに取り込まれているヒストンはアセチル化しているヒストンへと置き換わることが明らかになっている⁶⁾。受精後の雄性ゲノム DNA では、受動的な脱メチル化を示すのに対して、雌性ゲノム DNA では卵割による能動的な脱メチル化を受けることがマウス、ウシなど多くの生物種で認められている⁷⁾。また、マウス HP1 は、受精直後は雌性前核に局在しているものの、発生が進むと雄性前核にも局在することが示されている^{8), 9)}。最近、雌性ゲノムには受精後もヒストン H3.1 が結合しているのに対して、雄性ゲノムではヒストン H3 のバリエーションであるヒストン H3.3 が優先的に取り込まれることも認められている^{3), 10), 11)}。これまで、マウス初期胚では雄性前核のほうが雌性前核と比較して転写活性が高いことが明らかになっている¹²⁾。このことは、受精直後のマウス初期胚において既に雌雄ゲノム間にみられる遺伝子発現の違いが、エピジェネティック修飾の関与を受けているとともに、ヒストンタンパク質構造の違いによっても遺伝子発現が制御されている可能性が示唆された。哺乳動物初期胚の発生制御の分子機構解明において、主役となる分子の探索とともに、エピジェネティック修飾やヒストンの関与を明らかにすることは重要であると考えられる。

2. 多様な生理学的機能を果たすヒストンバリエーション

ヒストンにはバリエーションが多数存在し、そのバリエーションごとに果たす機能も多様であることが明らかになっている¹³⁾ (Fig. 1)。これらヒストンのバリエーションは、組織特異的および時期特異的に発現量が変化し、クロマチンに取り込まれた後に、クロマチンの凝縮や弛緩を誘起し、その過程を通じて遺伝子の転写制御にも影響を及ぼすことが明らかになっている^{13), 14)}。ヒストン H1 のバリエーションである H1^o は、卵子特異的に存在するヒストンであり、転写抑制機能を果たすことが示されている¹⁵⁾。また、H2A のバリエーションの一つである H2A.X は、DNA 修復、組換え、そして遺伝子発現の転写抑制機構に関与するのに対して、同じく H2A のバリエーションである H2A.Z は転写活性の亢進と転写抑制の両方に関与するとともに、染色体

バリエーション	種	機 能
H1 ^o	Mouse	転写抑制
H5	Chicken	転写抑制
SpH1	Sea urchin	クロマチンパッケージング
H1t	Mouse	ヒストン置換、組換え?
MacroH2A	Vertebrate	X染色体不活性化
H2ABbd	Vertebrate	転写活性
H2A.X	Ubiquitous	DNA 修復 / 組換え / 転写抑制
H2A.Z	Ubiquitous	転写活性 / 抑制、染色体分離
SpH2B	Sea urchin	クロマチンパッケージング
CenH3	Ubiquitous	動原体形成 / 機能
H3.3	Ubiquitous	転写

Fig. 1. ヒストンバリエーションとその機能

分離にも関与することが明らかになっている¹⁶⁾。ヒストン H3 のバリエントである CenH3 は、動原体形成および機能に働くことが明らかになっている¹⁷⁾。さらに既述のヒストンバリエントは、いずれもユビキタスに存在するものであり、この他にも種特異的に存在するバリエントがある。このように、ヒストンのバリエントが多種存在し、さらにそれらバリエントが機能的に働くことで、クロマチン高次構造の変化を通じた遺伝子発現にも影響を及ぼしている¹⁸⁾。

3. 転写活性の亢進機能を持つヒストン H3 のヒストンバリエント H3.3

一般に、ヒストン H3 として分類されている分子はヒストン H3.1 であるが、ヒストン H3 にも多くのバリエントが存在する。ヒストン H3 のバリエントとして、ヒストン H3.2、ヒストン H3.3 および CenH3 などが挙げられる¹³⁾。ヒストン H3.2 は、遺伝子発現抑制やヘテロクロマチン形成に関与すると考えられているが、いまだ不明な点が多く、ヒストンがクロマチン構造に取り込まれる際に必要なヒストンシャペロンタンパク質も明らかになっていない^{13), 14)}。一方、ヒストン H3.3 はヒストン H3.2 とは逆の機能を果たし、転写活性の亢進作用を果たすことが明らかになっており、ヒストンシャペロンタンパク質である HIRA によってクロマチンに取り込まれる^{13), 14)}。さらに、CenH3 は動原体周囲の領域に多く局在し、動原体の形成などに機能していることが明らかになっている¹⁷⁾。

ヒストン H3.3 は、H3 のバリエントと比較して、ショウジョウバエおよびマウス初期胚において受精後の雄性ゲノムに多く局在することが観察されており^{3), 11)}、初期胚における遺伝子発現制御に関与している可能性が示唆されている^{3), 11)}。クロマチン構築に際して、ヒストンの DNA への取り込み経路は、二つあることが明らかになっている^{19), 20), 21)}。一つ目の経路は、DNA 複製依存的にヒストンが取り込まれる経路であり、DNA 複製によって新規に合成された DNA にヒストンが取り込まれ、新たに高次クロマチン構造の構築が起こる。二つ目の経路は、DNA 複製非依存的なヒストンの DNA への取り込み経路であり、既に構築されているクロマチン内の DNA に新しいヒストンが結合する現象を示している。このため、分裂の盛んな細胞では、DNA と結合しているヒストン H3 の多くはヒストン H3.1 であり、受精後の受精卵に



Fig. 2. ヒストン H3.1 およびヒストン H3.3 のアミノ酸配列と化学修飾部位

みられるような雄性ゲノムにおけるプロタミンからヒストンへの置換では、DNA 複製非依存的に雄性ゲノムに取り込まれる^{10), 11)}。マウスのヒストン H3.1 とヒストン H3.3 は、5つのアミノ酸残基が異なり、この違いによってヒストンのメチル化やアセチル化といったエピジェネティック修飾部位が変化することも明らかになっている²²⁾ (Fig. 2)。また、ヒストン H3.3 には、ヒストン H3.3A やヒストン H3.3B といったパラログ遺伝子も存在している。ヒストン H3.3A およびヒストン H3.3B は、アミノ酸配列は同じであるが、もともとの塩基配列が異なっており、マウス生殖細胞ではヒストン H3.3A が減数分裂前および減数分裂後の細胞の両方に存在するのに対して、ヒストン H3.3B は基本的に減数分裂前期の細胞に局在することが明らかになっている²³⁾。しかし、この両者の機能的差異については未だ明らかになっていない。

4. ヒストン H3.3 は高い転写活性を示す遺伝子領域に多く結合している

ショウジョウバエ染色体に存在する高い転写活性を示す領域であるパフでは、ヒストン H3.3 が多く存在していることが明らかになっている²⁴⁾。また、マウス pre-B 細胞でヒストン H3.3 が局在するゲノム領域における遺伝子の違いを詳細に検討した結果、多くの転写活性の高い遺伝子では、コーディング領域よりも転写調節領域のゲノム DNA に多くのヒストン H3.3 が結合していることが示されている^{25), 26)}。特に、pre-B 細胞で発現量の高い $\beta 2m$ 、 $\lambda 5$ および GPI 遺伝子の転写調節領域のゲノム DNA では、コーディング領域に比べて有意にヒストン H3.3 の取り込みが多く、一方で pre-B 細胞では発現していない MyoD、Nfi および Amy2 遺伝子では、コーディング領域および転写調節領域のいずれのゲノム DNA においてもヒストン H3.3 の取り込みが少ないことが観察されている。ヒストン H3.3 は高い転写活性を示すゲノム DNA 領域の目印としての機能も持ち、有糸分裂期にある染色体にも存在し、分裂後にヒストン H3.3 が結合しているゲノム DNA 領域では転写が盛んであることが認められている²⁶⁾。さらに、ヒストン H3.3 の DNA への取り込みは、細胞分裂を介しても転写活性が高い領域を維持するための cell memory 機能も果たし、分裂後の転写の再活性化時にヒストン H3 のアセチル化や基本転写因子の一つである TFIID が結合するための目印にもなっていることも示唆されている²⁶⁾。

5. 受精直後のショウジョウバエ初期胚におけるヒストン H3.3 のゲノム DNA への取り込み

ショウジョウバエにおいて、雄性前核形成不全変異体 *sesami* (*ssm*) が発見された³⁾。この変異体の原因遺伝子を調べてみると、ヒストン H3.3 のシャペロンタンパク質 HIRA の 225 番目のアミノ酸残基がアルギニン (R) からリジン (K) に置換されていることが明らかになった。この変異により、HIRA がヒストン H3.3 を雄性ゲノムに導くことができず、雄性前核が形成されない。このことから、受精後の雄性前核にヒストン H3.3 が優先的に取り込まれ、前核形成が進行することが示唆された。この示唆は、ショウジョウバエにおいてヒストン H3.3 に Flag を結合したタンパク質を合成するトランスジェニックショウジョウバエ由来受精卵を用いた蛍光免疫染色によって、受精後の雄性前核におけるヒストン H3.3 の局在を明らかにした実験から実証されている³⁾。

6. 受精直後のマウス初期胚におけるヒストン H3.3 のゲノム DNA への取り込み

マウス初期胚では、ヒストン H3.3 とそのシャペロンタンパク質 HIRA が、未受精卵に母性由来タンパク質として蓄積されていることが知られている¹¹⁾。HIRA 抗体を用いた蛍光免疫染色解析から、受精後すぐに HIRA が精子核周辺に局在することが観察され、ショウジョウバエと同じくマウス受精卵においても

ヒストン H3.3 が雄性ゲノム DNA へ優先的に取り込まれていることが示唆されている。一方、主要ヒストンであるヒストン H3.1 抗体を用いた蛍光免疫染色解析から、雌性前核にはヒストン H3.1 が取り込まれているのに対して、受精後もまもなくの精子核から DNA 複製期（S 期）以前の雄性前核ではヒストン H3.1 が優先的には取り込まれていないことが認められた¹⁰⁾。さらに、BrdU の取り込みにより第 1 分裂の S 期と認めたマウス初期胚において、S 期以前にはヒストン H3.1 を取り込んでいなかった雄性ゲノムに S 期以降ヒストン H3.1 が取り込まれ始めることが明らかにされている^{10), 11)}。これらの結果から、受精後の雄性ゲノムで起きている、段階的なクロマチン再構築モデルが下記のように想定される (Fig. 3)。①受精後、雄性ゲノムはプロタミンと解離し、すぐに HIRA によって動員されたヒストン H3.3 が、胚性遺伝子発現時期に転写が行われる予定のゲノム DNA 領域に DNA 非依存的に取り込まれる。②第 1 分裂の S 期になると、ヒストン H3.3 が結合していないゲノム DNA 領域に DNA 複製依存的にヒストン H3.1 が取り込まれ、雄性前核内の雄性ゲノムの再構築が完成する。さらに、このモデルから示されるように、雄性ゲノムには

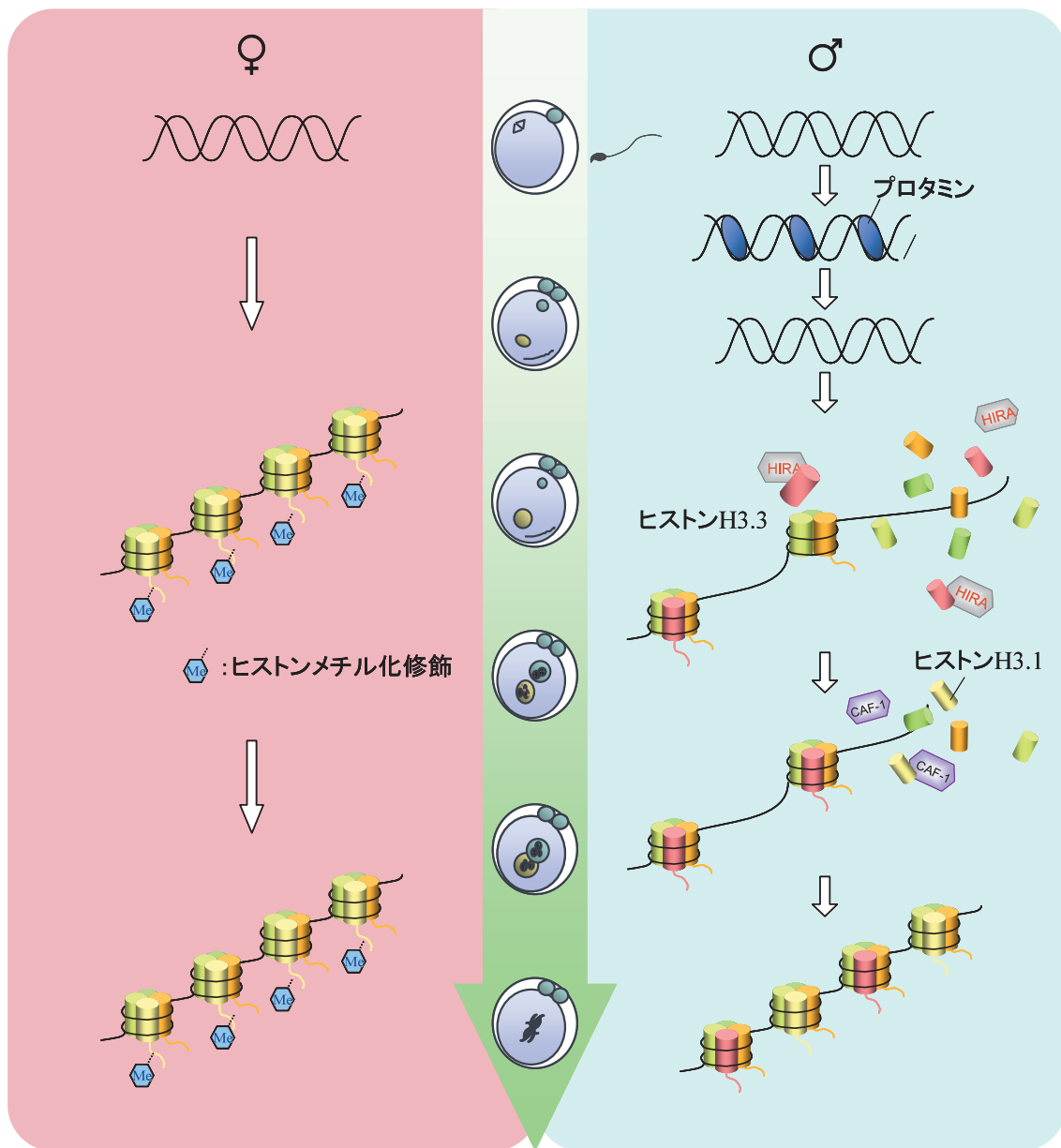


Fig. 3. マウス初期胚において予想されるクロマチン再構築モデル

受精前からクロマチン構造を構築している雌性ゲノムよりもクロマチン再構築の完成までに時間的な差があることで、ゲノム DNA に対して各種修飾タンパクなどが動員されやすくなり、雄性前核にのみ起こると考えられている積極的な DNA の脱メチル化現象が誘起されると考えられている。

第 1 分裂の S 期後のマウス初期胚では、雌雄の前核内にヒストン H3.3 が局在し、4 細胞期および胚盤胞期胚では割球のすべての核内でヒストン H3.3 が局在していることも観察されている¹¹⁾。この初期胚におけるヒストン H3.3 のゲノム DNA への積極的で DNA 複製非依存的な取り込みは、活発な胚性遺伝子発現を意味しているのかもしれない。

7. 受精直後のマウス初期胚におけるヒストン修飾

受精後の初期胚において、雄性クロマチンに存在しない雌性クロマチン特有の化学的ヒストン修飾が存在することが知られている^{27), 28)}。例えば、マウス 1 細胞期の雌性クロマチン特有の化学的修飾に、ヒストン H3K9 および H3K27 のジメチル化およびトリメチル化、さらにヒストン H4K20 のトリメチル化などがある。これらのヒストンメチル化修飾は、一般的に転写活性を抑制にする修飾であることが明らかになっている^{27), 28), 29)}。また、ヒストン H3K4 のトリメチル化修飾も受精後の雌性ゲノム内でのみ認められるが、この修飾は上述の修飾とは反対に転写活性の亢進作用を持っている。このように、受精後の 1 細胞期の雌性ゲノムには、転写活性の亢進と抑制の双方の作用を持つ化学的修飾を受けたヒストンが存在していることが明らかになっている^{27), 28), 29)}。雌性ゲノムは転写活性の亢進的修飾があるにもかかわらず、転写活性の抑制作用を持つ修飾によって転写が抑制されており、これら転写活性の抑制を司る修飾が失われることで胚性遺伝子の転写が起こるのではないかと考えられる。

8. 胚性遺伝子発現開始の分子機構 – ヒストン H3.3 からのアプローチ –

これまで述べたように、マウス初期胚では受精後から雄性および雌性ゲノムにおいてヒストンや DNA の様々な化学的修飾を受けるとともに、クロマチン高次構造の変化が起こっている。特に、ヒストン H3.3 は受精後に起こる雄性ゲノムのプロタミンからヒストンへの置換の際に、優先的に取り込まれることから、その後、雄性前核で起こる転写活性に関与していることが予想される。一方、マウス 1 細胞期に雄性ゲノムで雌性ゲノムと比較して早期に開始する弱い転写活性には、受精後の雄性ゲノムがヒストン H3.3 を取り込むことで、雌性ゲノムにはすでに存在している転写活性の抑制に働く化学的修飾の付加が遅延され、その結果、雄性ゲノムでは雌性ゲノムよりも転写が早く開始するとの考えも唱えられている^{7), 30), 31)}。

近年、核移植技術などの先進的発生工学技術の向上により、多くの動物種でのクローン動物作出が報告されている³²⁾。しかし、初めてのクローン動物ドリーが作出されてから 10 年が経過するが、いまだクローン動物の作出効率は数%と低い。その原因の一つとして、DNA メチル化やヒストンアセチル化などのエピジェネティック修飾が関与する「核のリプログラミング」が不完全であることが明らかになっている。体細胞核を除核した未受精卵に移植した核移植胚においても、受精後の雄性ゲノムに起こるようなクロマチンの再構築が起こることが明らかになっている³³⁾。体細胞由来のヒストンを取り込み構築されている体細胞ゲノムは、卵母細胞の細胞質に注入後、受精後の雄性ゲノムと同じように母性由来のヒストン H3.3 の取り込みは正常に行われているのだろうか？雄性ゲノムにおける優先的なヒストン H3.3 の取り込みや雌雄のゲノムで非対称的に起こるエピジェネティック修飾に関する研究が、「核のリプログラミング」の分子機構の解明に重要な知見を提供するものと考えられる。

参考文献

- 1 . Theresa M. Geiman, Keith D. Robertson, Chromatin remodeling, histone modifications, and DNA methylation - how does it all fit together? *Journal of Cellular Biochemistry* 87: 117-125 (2002)
- 2 . Adrian Bird, DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes and Development* 16: 6-21 (2002)
- 3 . Benjamin Loppin, Emilie Bonnefoy, Caroline Anselme, Anne Laurençon, Timothy L. Karr and Pierre Couble, The histone H3.3 chaperone HIRA is essential for chromatin assembly in the male pronucleus. *Nature* 437: 1386-1390 (2005)
- 4 . Carl Wu, Chromatin Remodeling and the Control of Gene Expression. *The Journal of Biological Chemistry* 45: 28171-28174 (1997)
- 5 . Shelley L Berger, Histone modifications in transcriptional regulation. *Current Opinion in Genetics and Development* 12: 142-148 (2002)
- 6 . Jin-Moon Kim, Honglin Liu, Mayuko Tazaki, Masao Nagata and Fugaku Aoki Changes in histone acetylation during mouse oocyte meiosis. *The Journal of Cell Biology* 162: 37-46 (2003)
- 7 . Fátima Santos and Wendy Dean, Epigenetic reprogramming during early development in mammals. *Reproduction* 127: 643-651 (2004)
- 8 . F Santos, AH Peters, AP Otte, W Reik, W Dean, Dynamic chromatin modifications characterise the first cell cycle in mouse embryos. *Developmental Biology* 280: 225-236 (2005)
- 9 . Katharine L. Arney, Siqin Bao, Andrew J. Bannister, Tony Kouzarides and M. Azim Surani, Histone methylation defines epigenetic asymmetry in the mouse zygote. *International Journal of Developmental Biology* 46: 317-320 (2002)
10. van der Heijden GW, Dieker JW, Derijck AA, Muller S, Berden JH, Braat DD, van der Vlag J, de Boer P. Asymmetry in histone H3 variants and lysine methylation between paternal and maternal chromatin of the early mouse zygote. *Mechanisms of Development* 122: 1008-1022 (2005)
11. Torres-Padilla ME, Bannister AJ, Hurd PJ, Kouzarides T, Zernicka-Goetz M. Dynamic distribution of the replacement histone variant H3.3 in the mouse oocyte and preimplantation embryos. *International Journal of Developmental Biology* 50: 455-461 (2006)
12. KE Latham, RM Schultz, Embryonic genome activation. *Frontiers in Bioscience* 6: 748-759 (2001)
13. K Sarma and D Reinberg. Histone variants meet their match. *Nature* 6: 139-149 (2005)
14. Rohinton T. Kamakaka and Sue Biggins, Histone variants: deviants? *Genes and Development* 19:295-316 (2005)
15. Germaine Fu, Parinaz Ghadam, Allen Sirotkin, Saadi Khochbin, Arthur I. Skoultchi, Hugh J. Clarke, Mouse Oocytes and Early Embryos Express Multiple Histone H1 Subtypes. *Biology of Reproduction* 68: 1569-1576 (2003)
16. Christophe Redon, Duane Pilch, Emmy Rogakou, Olga Sedelnikova, Kenneth Newrock and William Bonner, Histone H2A variants H2AX and H2AZ. *Current Opinion in Genetics and Development* 12: 162-169 (2002)
17. DK Palmer, K O'Day, HL Trong, H Charbonneau and RL Margolis, Purification of the Centromere-Specific Protein CENP-A and Demonstration that it is a Distinctive Histone. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 88: 3734-3738 (1991)

18. S Henikoff, T Furuyama, K Ahmad. Histone variants: deviants? Trends in Genetics 20: 320-326(2004)
19. Dominique Ray-Gallet, Jean-Pierre Quivy, Christine Scamps, Emmanuelle M.-D. Martini, Marc Lipinski, and Geneviève Almouzni, HIRA is critical for a nucleosome assembly pathway independent of DNA synthesis. Molecular Cell 9: 1091-1100 (2002)
20. Kami Ahmad and Steven Henikoff, Histone H3 variants specify modes of chromatin assembly. Proceedings of the National Academy of Sciences 99: 16477-16484 (2002)
21. Hideaki Tagami, Dominique Ray-Gallet, Geneviève Almouzni and Yoshihiro Nakatani, Histone H3.1 and H3.3 Complexes Mediate Nucleosome Assembly Pathways Dependent or Independent of DNA Synthesis. Cell 116: 151-161 (2004)
22. Sandra B. Hake, and C. David Allis, Histone H3 variants and their potential role in indexing mammalian genomes: The "H3 barcode hypothesis". Proceedings of the National Academy of Sciences 103: 6428-6435 (2006)
23. Bramlage B, Kosciessa U, Doenecke D. Differential expression of the murine histone genes H3.3A and H3.3B. Differentiation. 62:13-20 (1997) .
24. Brian E. Schwartz and Kami Ahmad, Transcriptional activation triggers deposition and removal of the histone variant H3.3. Genetics and Development 19: 804-814 (2005)
25. Erin McKittrick, Philip R. Gafken, Kami Ahmad, and Steven Henikoff,, Histone H3.3 is enriched in covalent modifications associated with active chromatin. Proceedings of the National Academy of Sciences 101: 1525-1530 (2004)
26. Cheok-Man Chow, Andrew Georgiou, Henrietta Szutorisz, Alexandra Maia e Silva, Ana Pombo, Isabel Barahona, Elise Dargelos, Claudia Canzonetta, and Niall Dillon. Variant histone H3.3 marks promoters of transcriptionally active genes during mammalian cell division. European Molecular Biology Organization 6: 354- 360 (2005)
27. H Liu, JM Kim, F Aoki, Regulation of histone H3 lysine 9 methylation in oocytes and early pre-implantation embryos. Development 131 : 2269-2280 (2004)
28. Katharine L. Arney, Siqin Bao, Andrew J. Bannister, Tony Kouzarides and M. Azim Surani, Histone methylation defines epigenetic asymmetry in the mouse zygote. International Journal of Developmental Biology 46: 317-320 (2002)
29. AJ Bannister, T Kouzarides, Reversing histone methylation. Nature 436: 1103-1106 (2005)
30. K Lepikhov, J Walter, Differential dynamics of histone H3 methylation at positions K4 and K9 in the mouse zygote. BMC Developmental Biology 4: 1471-213X-4-12 (2004)
31. Eric M. Thompson , Edith Legouy, Jean-Paul Renard, Mouse embryos do not wait for the MBT: Chromatin and RNA polymerase remodeling in genome activation at the onset of development. Developmental Genetics 22: 131-42 (1998)
32. Edwards J.L., Schrick F.N., McCracken M.D., van Amstel S.R., Hopkins F.M., Welborn M.G., Davies C.J. Cloning Adult Farm Animals: A Review of the Possibilities and Problems Associated with Somatic Cell Nuclear Transfer. American Journal of Reproductive Immunology 50: 113-123 (2003)
33. William M. Rideout III, Kevin Eggan, Rudolf Jaenisch, Nuclear Cloning and Epigenetic Reprogramming of the Genome. Science 293: 1093-1098 (2001)

英文要旨

The regulation of genes expression through histone H3.3 variant in pre-implantation embryos.

Mikiko Tokoro, Seung-Wook Shin, Manabu Sato,
Toshiki Matsuoka and Kazuya Matsumoto

Epigenetic modifications of the genome ensure the proper development of mammalian pre-implantation embryos. Recent studies demonstrate that not only epigenetic modifications but also histone variants play an important role for the regulation of genes expression. In the drosophila, the hypoplasia of male nuclei is disincorporation of histone H3.3 into male genome by mutation of HIRA. However, it has not been well elucidated about the precise function of histone H3.3 in mammalian pre-implantation embryos. This article reviews the character of histone H3.3 and the cellular localization of histone H3.3 in early fertilized embryos of the drosophila and the mouse. These have important implications for the regulation of genes expression in mouse pre-implantation embryos.

Division of Biological Science, Graduate School of Biology-Oriented Science and Technology, Kinki University
Institute of Advanced Technology, Kinki University