

## 喉頭癌組織におけるヒストン・タンパク修飾

渡邊 健一 大久保公裕

日本医科大学耳鼻咽喉科学

## Modification of Histone Protein in the Tissue of Laryngeal Cancer

Ken-ichi Watanabe and Kimihiro Ohkubo

Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School

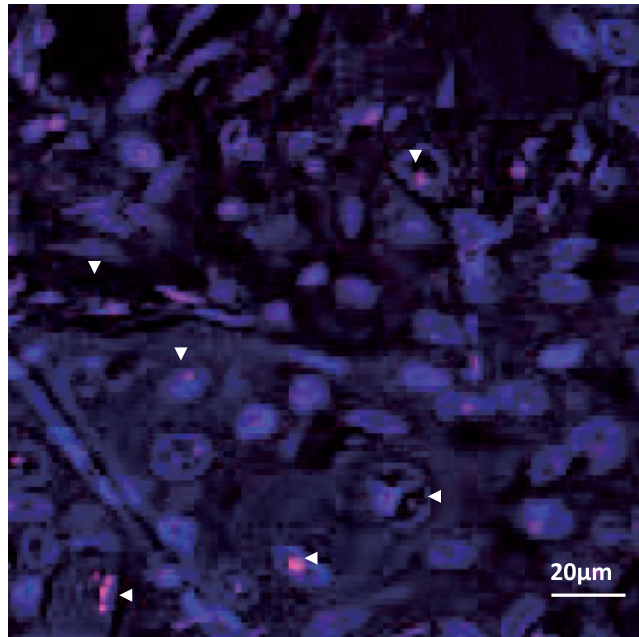


図1 Acetylated histone 3 Lys 9

エピジェネティクス (Epigenetics) は epi と genetics から作られた造語であり、日本語では後遺伝と訳されている。近年、遺伝や分化に係わるとされ、その障害は発癌、加齢、代謝疾患または異常分化を引き起こすと考えられている<sup>1,4</sup>。そのメカニズムはDNA配列を変化させることなく、ヒストン・タンパク質の修飾およびDNAのメチル化によって遺伝子の発現を制御するものである。癌組織ではエピジェネティクス異常により癌抑制遺伝子の不活化が起きている。この中でヒストンH3の修飾はDNAメチル化とともに遺伝子不活化機構として働く<sup>5</sup>。ヒストン蛋白質の修飾は主にアセチル化およびメチル化による。われわれは加齢に伴う内耳のヒストン蛋白質修飾の変化を報告した<sup>6</sup>。今回は喉頭癌組織 (扁平上皮癌) におけるヒストン

蛋白質の発現を免疫組織学的に検討した。

組織を一次抗体 (抗 acetyl-histone H3 Lys9 または dimethyl-histone H3 Lys9) とさせ、さらに二次抗体 (Cy3) と反応後、DAPI で核を染色、共焦点顕微鏡で観察した。

その結果、Acetyl-histone H3 Lys9 は扁平上皮癌の核内に発現していた (図1)。Dimethyl-histone H3 Lys9 は扁平上皮癌細胞内での発現は明らかでなかった (図2)。

現在、白血病に対し、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬を用いた癌治療が臨床応用されている<sup>7</sup>。今回の結果より扁平上皮癌組織でヒストンH3のアセチル化を生じていることが示された。今後、扁平上皮癌においてもヒストン蛋白質修飾の詳細な機序が解明されれば臨床応用につながることを期待される。

## 図1 Acetyl-histone H3 Lys9 の発現

Acetyl-histone H3 Lys9 は癌細胞核内に発現していた (矢先、赤色)。

## 図2 Dimethyl-histone H3 Lys9 の発現

Dimethyl-histone H3 Lys9 は癌細胞内には発現していなかった (矢印)。

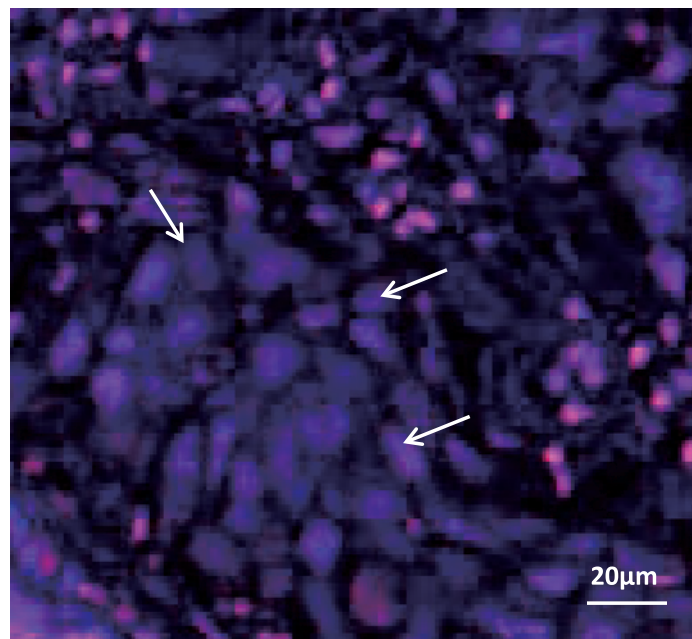


図2 Di-methylated histone 3 Lys 9

## 文献

1. Ushijima T, Okochi-Takeda E: Aberrant methylations in cancer cells: Where do they come from? *Cancer Sci* 2005; 96: 206-211.
2. Christensen BC, Marsit CJ: Epigenomics in environmental health. *Frontiers in Genetics* 2011; 84: 1-10.
3. Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB: Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nature Genetics* 1994; 7: 536-540.
4. Jones PA, Baylin SB: The epigenomics of cancer. *Cell* 2007; 23: 683-692.
5. Kondo Y, Shen L, Cheng AS, et al: Gene silencing in cancer by histon H3lysine 27 trimethylation independent of promoter DNA methylation. *Nat Genet* 2008; 40: 741-750.
6. Watanabe K, Bloch W: Histone methylation and acetylation indicates epigenetic change in the aged cochlea of mice. *Eur Arch ORL* 2013; 270: 1823-1830.
7. Lin RJ, Nagy L, Inoue S, et al: Role of the histone deacetylase complex in acute promyelocytic leukaemia. *Nature* 1998; 391: 811-814.