

エピジェネティクスと生命現象の制御

渡邊 健一

日本医科大学耳鼻咽喉科学教室

Epigenetics and Its Detailed Mechanisms in Life Phenomena: A Review

Ken-ichi Watanabe

Department of Otorhinolaryngology, Nippon Medical School

Abstract

Epigenetics has recently been accepted to play a role in normal development and the expression of various genes; however, epigenetic changes have been implicated in the pathogenesis of a number of diseases, such as cancer, aging, metabolic diseases, psychogenetic diseases, and inflammatory diseases. The main mechanism of epigenetics involves the modification of histones and methylation of DNA. In this review, we describe interactions between epigenetic changes and diseases. We also highlight the epigenetic theory of presbycusis and the future direction of otological epigenetics.

The methylation of DNA without alterations to the sequence of genomic DNA, achieved by the addition of a methyl group through DNA methyltransferase to the 5-position of the cytosine base, inhibited the transcription of specific genes. DNA is also wrapped around the core histone, which is an octamer composed of H2A, H2B, H3, and H4. The amino terminals, which extended from core histones, were altered by methylation, phosphorylation or phosphorylation.

Variations in gene expression or its suppression has been reported in cancer tissues, and epigenetics is closely associated, such as DNA methylation abnormalities and the histone protein modification anomaly. In addition, aberrant DNA methylation with different excess or hypomethylation is observed.

In the modern aging society, reduced immune responses, chronic inflammation, and the atrophy of muscle tissue, accompanied by an increase in the incidence of cancer have become major public health issues. Monozygotic twin studies revealed differences between the acetylation and methylation levels of H3 and H4 according to age. It was assumed that exogenous factors, such as smoking and physical exercises, and endogenous factors, such as diet are involved. Oxidative stress of DNA, the accumulation of cell mutations, hormonal environment, and apoptosis trigger the abnormal differentiation of neoplastic cells. We additionally described the relationships between epigenetics and psychosis, metabolic diseases, and inflammatory diseases.

We examined histone modifications in the inner ear using an aged mouse model. Degeneration was the most severe in spiral ganglion cells and the organ of Corti at the basal turn. Acetylation switched to methylation in the organ of Corti and spiral ganglion cells during aging. Histone modifications are known to play a critical role in neuro-degeneration. Our results suggest that epigenetic changes are involved in the process of presbycusis.

(日本医科大学医学会雑誌 2016; 12: 118-126)

Key words: epigenetics, DNA methylation, histone modification, aging, presbycusis

1. エピジェネティクスとは

1.1 エピジェネティクスの歴史的背景

エピジェネティクス (Epigenetics) は 'Epi' と 'genetics' からなる造語で、日本語では適切な表現はないが、強いて言えば後遺伝と呼ばれ、遺伝学が生命現象にどのように係っているかを解き明かす一つのアプローチである。

歴史的に遺伝学は、Darwin C¹が、1858年に種の起源を発表して以来、様々な研究がなされてきた。その後、分子生物学の発展により、近年、飛躍的に発達した。Waddington²は1942年、環境に適応するために最適な遺伝子制御現象を報告した。1953年、Watson JD および Crick FH³がDNAの二重らせん構造を発表、1962年、Lyon M⁴がX染色体の不活性化を発見した。そして、1987年、Holliday R⁵が発癌および老化におけるDNAのメチル化とエピジェネティクスの関連性を報告した。また、DNAを取り囲むヒストン蛋白質もアセチル化やメチル化に修飾され、エピジェネティクスに大きな役割を持っており、Kouzarides T⁶はヒストン蛋白質のアミノ酸末端が、アセチル化、メチル化またはリン酸化などの修飾を受けるとまとめている。

もし、遺伝子発現が生涯を通じて正常に行われれば、われわれは健康な人生を送ることができる。しかし、時として疾患に罹患し、癌を生じることもある。遺伝子配列は放射線照射、DNA障害性物質などに暴露される以外は変化がないとされている。これに対し、現在、エピジェネティクスは遺伝子配列を変えずに、遺伝子による酵素発現を制御する機構としてその概念が確立されるに至った。

1.2 メカニズム

エピジェネティクスのメカニズムはDNAメチル化とヒストン蛋白質修飾である。

1.2.1 DNAのメチル化

DNAのメチル化はゲノムDNAの配列を変えずに、シトシン塩基 (C) の5位にDNAメチルトランスフェラーゼ (DNA methyl transferase, DNMT) の作用によりメチル基が付加されることで行われ^{7,8} (Fig. 1a)、特定の遺伝子の転写が抑制される。また、既存のメチル化された部位の脱メチル化は遺伝子発現の促進へつながる (Fig. 1b, c)。哺乳類ではメチル化は主として CpG 部位で行われる。この部位では約80%がメチル化されており、ハウスキーピング遺伝子のプロモーターの多くが存在し、不活性な遺伝子はメチル化されている。DNMTはメチル基供与体であるS-アデニルメチオニン (S-adenyl methionine, SAM) からメチル基をゲノムDNAへ転移し、DNMT1, DNMT3a および DNMT3b のアイソザイムが関与している。DNMT3a および DNMT3b は似た生物活性を有し、胚細胞や胎生期の発達途中でDNAメチル化パターンの形成に貢献し、DNMT1はメチル化パターンの維持に関与すると考えられている⁹。DNA脱メチル化に関し、胚細胞や胎生期ではゲノムDNA全体の受動的DNA脱メチル化が起きる¹⁰。さらに、細胞分化や特定の刺激に対して特定領域の脱メチル化が起きる。これに対し、Gjerset RA と Martin DW¹¹は、培養した白血病細胞を用い、1982年、最初に能動的なDNA脱メチル化を報告し、その後、様々な研究が行われている。しかし、哺乳類において能動的脱メチル化に関して、確立されたメカニズムが明らかではなく、さらに議論の余地がある¹²。

1.2.2 ヒストン蛋白質修飾

DNAはコアヒストンに巻き付いており、コアヒストンは、H2A, H2B, H3 および H4 の8量体で構成されている¹³ (Fig. 2)。ヒストン蛋白質はアミノ酸末端を有し、コアヒストンの中心から突出している。1962年、Paik W および Kim S¹⁴が、蛋白質のメチル化修飾を報告した。2000年、Rea SSら¹⁵がヒストン蛋白質 H3 へのメチル化修飾が SUV39H1 を介して行われ

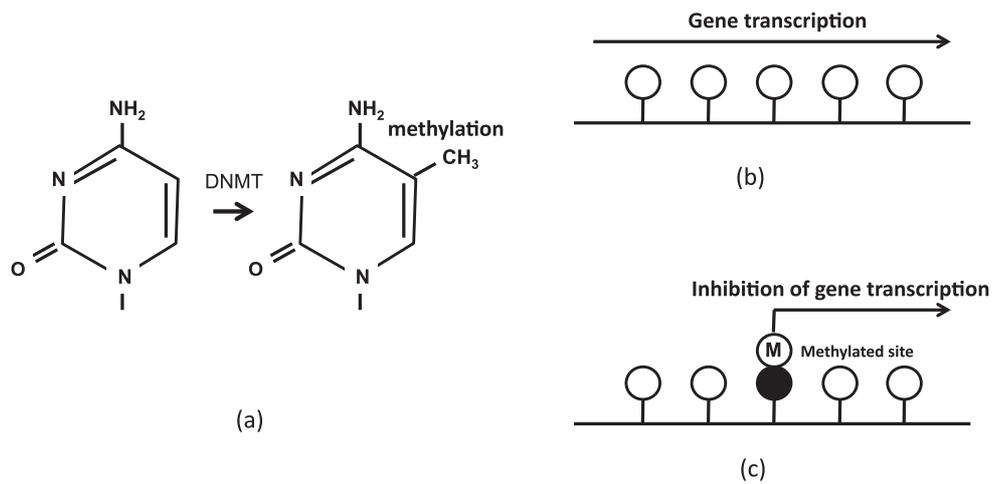


Fig. 1 Methylation of DNA

(a) The methylation of DNA does not alter the array of genomic DNA and adds 5-position of the cytosine base (C) by the action of DNA methyl transferase (DNMT) and a specific gene transfer is suppressed.

(b) Normal gene transcription of DNA is displayed. The information of DNA is correctly copied to the mRNA.

(c) Methylated DNA inhibits the transcription of target gene.

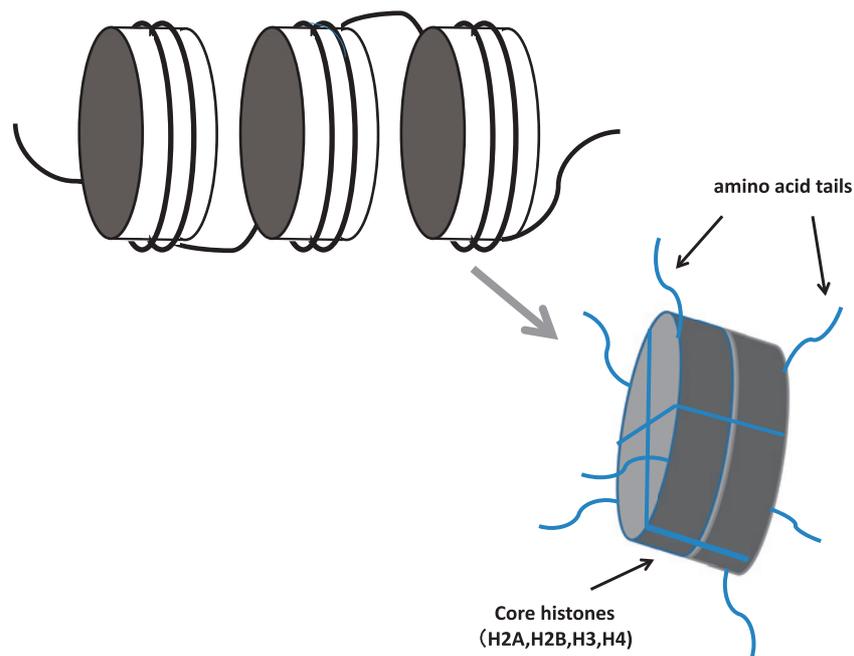


Fig. 2 The structure of histone protein

The core histones are wrapped around DNA and consisted of the octamer, such as H2A, H2B, H3 and H4. The histone proteins have amino acid tails and protrude from the center of the core histones.

ることを同定し、2004年にはShi Yら¹⁶が、ヒストン蛋白質H3リジン4の脱メチル化にLSD1が関与していることを示した。これらの報告のようにヒストン末端を構成するアミノ酸末端にはリジン(K)などが存在し、クロマチン構造の制御に関与しており、アセチ

ル化、メチル化、リン酸化などの様々な修飾を受けている⁶。

ヒストン蛋白質修飾に関し、アセチル化および脱アセチル化はヒストンアセチルトランスフェラーゼ(Histone acetyl transferase, HAT)およびヒストン

デアセチルトランスフェラーゼ (Histone deacetyltransferase, HDAC) により行われる。HAT は acetyl CoA を補酵素としてリジン基をアセチル化する。HAT には A 型と B 型が存在しており、A 型 HAT は蛋白複合体を有し、酵素の活性を制御していると考えられている。B 型 HAT は細胞質に多く存在し、例えば H3, H4K5 および K12 のアセチル化に関与することが知られている¹⁷。HDAC は HAT と反対の作用を持ち、リジン基を脱アセチル化する。HDAC は胎生期の胚細胞の分化に関与することも知られている¹⁸。メチル化および非メチル化はヒストンメチルトランスフェラーゼ (Histone methyltransferase, HMT) およびヒストンデメチラーゼ (Histone demethylase, HDM) により制御されている。メチル化はメチル群を SAM からリジンへ移動させることにより生じ、リジンは、単、二重または三重に修飾される¹⁹。これに対し、長年に渡りメチル化は安定していると考えられていたが、2002 年にリジンとアルギニンの脱メチル化が報告された²⁰。その後、2004 年に FAD (Flavin Adenine dinucleotide) を補酵素とする HDMT が同定されるに至った²¹。

ヒストン蛋白質修飾の中で H3K9 および K14 の HAT による修飾は比較的良好に研究されており、H3K9 のジメチル化は遺伝子発現の抑制²²、アセチル化は活性化を引き起こすことが知られている。これらの酵素の発現異常は様々な疾患を引き起こす。エピジェネティクスは正常な遺伝子の分化に寄与する反面、その障害は発癌^{12,23}、加齢^{24,25}、代謝疾患^{26,27}、精神疾患²⁸、炎症性疾患²⁹ などに関与していると考えられている。

1.3 様々な疾患とエピジェネティクスの関連性

1.3.1 癌とエピジェネティクス

癌組織において様々な遺伝子発現や抑制を伴うことが知られている。エピジェネティクスはこれらと深く関連しており、特徴として DNA のメチル化異常、ヒストン蛋白質修飾異常などが挙げられる^{23,30}。DNA メチル化異常として、正常細胞と異なった過剰または低メチル化が観察されている。過剰メチル化は、癌抑制遺伝子プロモーター領域の CpG アイランドのメチル化を介し、遺伝子の mRNA への転写レベルの抑制をもたらす。遺伝子の不活性化を引き起こす³¹ (Fig. 1b, c)。従来、Knudson の仮説として癌抑制遺伝子の不活性化には、DNA の変異または欠損が考えられていたが、DNA のメチル化がこの仮説の第 3 の機序として挙げられるようになった³²。さらにヒストン蛋白質の中で特に H3K9 のメチル化やアセチル化が、癌

抑制遺伝子の不活性化に関与していることが明らかになった³³。

エピジェネティクス異常の誘発要因として、加齢、慢性炎症、特定の化学物質の存在などが考えられている。Issa JP ら³⁴は、1994 年、加齢に伴う大腸粘膜におけるエストロゲン受容体遺伝子のメチル化が発癌に先行して起こると報告している。また、慢性炎症と発癌に関し、潰瘍性大腸炎において p16^{INK4a} のプロモーター領域のメチル化亢進が発癌患者に検出されている³⁵。しかし、発癌においてヒストン蛋白質メチル化が先行するのか³⁶、また、DNA メチル化の蓄積が特定の癌抑制遺伝子の不活性化につながるのか³⁷、今後の検討が必要である。

現在、癌治療は手術的摘出、化学療法および放射線照射が主に行われている。近年、エピジェネティクスが癌に深くかかわっていることが明らかになり、脱メチル化やヒストン修飾阻害剤を癌治療に応用しようとする試みがなされるようになった³⁸。Daskalakis M ら³⁹は、骨髄異型性症候群に対し、メチル化阻害剤である 5-Aza-2'-deoxycytidine (decitabine) 投与が有用であったと報告している。また、白血病に対し、ヒストン脱アセチル化阻害剤である suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) や様々な薬剤の臨床応用が行われている。エピジェネティックな異常は遺伝子変異や欠損と異なり、可逆性であり、治療応用の可能性は大きいと考えられる。

1.3.2 老化とエピジェネティクス

高齢化した現代社会において、免疫反応の低下、慢性炎症、筋肉組織の萎縮、癌発生率の増加などを伴い、大きな問題となっている。一卵性双生児の研究では加齢に伴い DNA のメチル化や H3 および H4 のアセチル化レベルの違いが生じることが知られている²⁵。これには、喫煙、運動、食生活などの外因性要因と、DNA の酸化ストレス、細胞変異の蓄積、ホルモン環境、アポトーシス、新生細胞の分化異常などの内因性要因が関与すると考えられている⁴⁰。加齢により 5-メチルシトシンの分布が変化し、DNA 全体のメチル化が減少する一方、一部のプロモーター領域ではメチル化が亢進する。これらの変化は加齢と発癌率の上昇とも関連する^{34,35,41}。Casillas Jr MA ら⁴²は、加齢に伴い悪性化した肺線維症の線維芽細胞で、DNMT ファミリーの中で DNMT1 の mRNA が減少し、DNMT3 の mRNA が増加していることを示した。DNMT3 の過剰発現は、通常メチル化されていないプロモーター領域のメチル化へと繋がる⁴³。HDAC には NAD⁺依存性の HDAC が知られており、人では SIRT1-7 (sirtuin) の

7つのファミリーが存在する⁴⁴。SIRT1は、マウスや人の線維芽細胞の増殖に関係し⁴⁵、加齢に伴いSIRT1は減少し、ヒストン蛋白質のアセチル化に変化をもたらす。また、SIRT2は細胞内の活性酸素の減少に役立っている⁴⁶。さらに、ヒストン蛋白質のメチル化は免疫反応を制御しているとされている⁴⁷。これらの酵素発現の変化は老化を加速させる誘因の一つとなり得ると考えられる。

1.3.3 代謝疾患とエピジェネティックス

第二次世界大戦中ドイツ軍占領下、オランダ西部でいわゆる「オランダ飢餓」が起こり、住民は成人に必要な栄養の1/4から1/5しか摂取できなかった。その結果、この期間に妊娠した母親から生まれた子供やその子孫に肥満、心血管障害およびメタボリック症候群が高率に発生している²⁶。これは低栄養状態に対応した変化が現代の飽食の時代では逆に代謝疾患を引き起こす原因となったと考えられる。Tobi EWら²⁷はこれらの症例でinsulin like growth factor (INS-IGF2) 遺伝子のメチル化を報告している。不幸な歴史であるが、この事実は妊娠中の栄養状態がエピジェネティックな変化を胎児にもたらし、子孫へ遺伝していることを示している。H3K9脱メチル化酵素であるJhdm2aは代謝関係酵素発現に重要な役割を持ち、Jhdm2aノックアウトマウスは肥満や高脂血症を引き起こす⁴⁸。また、DNAのメチル化には、魚介類、レバー、緑黄色野菜などに多く含まれるメチオニン、葉酸、ビタミンB6およびB12、コリンなどの栄養因子が必須である⁴⁹。これらの不足は、糖脂質代謝に関連するプロモーター領域のメチル化異常を引き起こし、肥満や糖代謝異常を生じる可能性がある。肥満マウスモデルでは脂肪組織内でDNMT3の発現が亢進しており、何らかの遺伝子がメチル化の影響を受けていることが示唆されている⁵⁰。これらより胎児期のみならず成人でも栄養環境がエピジェネティックな変化をもたらす。肥満やメタボリック症候群の原因となり得ると推測される。

1.3.4 精神疾患とエピジェネティックス

統合失調症、双極性障害などの精神疾患は行動異常を伴い、時として生涯継続し、薬剤療法や心理的アプローチを用いても治療困難な場合がある²⁸。統合失調症は人口の約1%に発症し、妄想、幻覚などを有する⁵¹。双極性障害では躁状態と鬱状態を長期に渡って繰り返す²⁹。これらの疾患は20世紀初頭より大きな社会問題化している。統合失調症の発症率は、一卵性双生児で約50%であるのに対し、二卵性双生児で約15%と低く、有病者の子供では発症率が高い⁵³。同様

に双極性障害でも発症率は一卵性双生児で約70%であるのに対し、二卵性双生児で約20%である^{28,51,52}。これらの事実より遺伝的要因の大きいことが明らかになってきている。

統合失調症では脳のGABA (gamma-aminobutyric acid) 合成に係わるGAD1 (glutamic acid decarboxylase 1) 遺伝子の発現低下が知られており、Huang HSとAkbarian Sは⁵⁴、死後脳の大脳皮質でGAD1のDNAメチル化が亢進していたと報告している。また、双極性障害ではストレス反応やアポトーシスに関与すると考えられているhuman leukocyte antigen complex group 9 (HCG9) 遺伝子の低メチル化も報告されている⁵⁵。さらに、統合失調症や双極性障害などの精神疾患では脳内のニューロンでSAMの増加とそれに伴うDNMT1の発現の増加が知られるようになった⁵⁶。これらの報告より精神疾患には脳内のエピジェネティックな変化が関与していると推測された。

統合失調症治療薬であるクロザピンはGAD1のプロモーター領域でH3K4me2の増加をもたらす⁵⁷。また、てんかんや双極性障害の気分安定に用いられるバルプロ酸ナトリウムはHDAC阻害剤でありヒストン蛋白質のアセチル化を促進する⁵⁸。しかし、精神疾患に対するエピジェネティックな治療応用にはさらに詳細なメカニズムの解明や臨床の積み重ねが必要と考えられる。

1.3.5 炎症性疾患とエピジェネティックス

炎症 (inflammation) は、'set a fire' を意味するラテン語 'inflamacio' に由来する²⁹。エピジェネティックスは、炎症性サイトカインであるTNF- α (tumor necrosis factor-alpha)、インターロイキン (interleukin, IL)、転写因子であるNF- κ Bなどの発現をコントロールしていると考えられている²⁹。例えばT細胞はIL-2遺伝子のプロモーター領域が脱メチル化されることで、IL-2を産生する⁵⁹。メチル化阻害剤であるdecitabineは、lipopolysaccharide刺激後、TNFのmRNA発現を増加させる⁶⁰。また、ヒストン蛋白質修飾に関し、慢性扁桃炎組織ではH3K9のアセチル化が観察されている⁶¹。さらに、Wang LLら⁶²は、糖尿病性網膜症の発生に炎症性変化が関与し、H3K9およびH3K17のアセチル化を生じ、抗生剤であるミノサイクリンがアセチル化を抑制したと報告している。

これらの報告より、従来の抗炎症治療もエピジェネティックな変化に関与していることが明らかとなり、また、より積極的にDNAのメチル化やヒストン蛋白

質修飾を制御することで従来より一層効果的な治療を行うことのできる可能性が存在する。

2. 耳鼻咽喉科疾患とエピジェネティクス —特に老人性難聴に関して—

加齢に伴う難聴は耳鼻咽喉科外来で良く遭遇する疾患の一つである。難聴は高音域より始まり、徐々に低音域に至り、不可逆性であり、語音明瞭度の低下を引

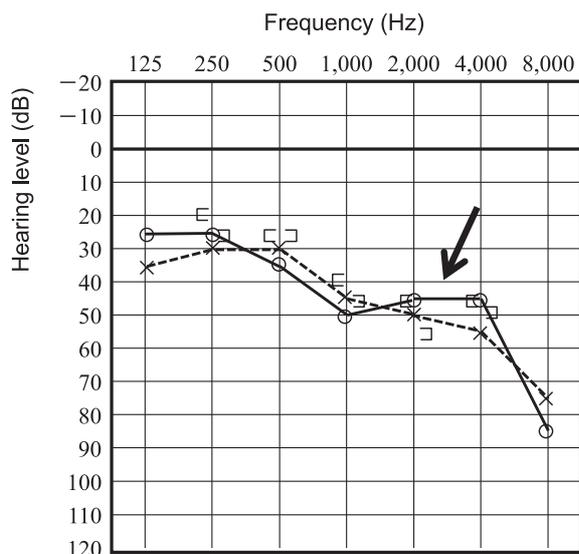


Fig. 3 Pure tone audiogram in the case with presbycusis
Pure tone audiogram in the case with presbycusis is shown. It exhibits the sensorineural hearing loss in bilateral high tone area (arrow).

き起こす (Fig. 3). 人口の高齢化に伴い、老人性難聴は言語によるコミュニケーション障害の原因となり、様々な社会的問題になってきている。この現象は遺伝的要素のほかに環境因子、耳疾患の既往、フリーラジカルの関与などが想定されている^{63,64}。現時点で根本的な治療法は確立されておらず、補聴器装着、人工内耳または人工中耳手術で対応しているのが現実である。老化の項で述べたように一卵性双生児に関する研究では、加齢に伴いDNAのメチル化やヒストン蛋白質修飾に差が生じると報告されている²⁵。しかし、2015年の時点でエピジェネティクスと老人性難聴の関連性に関する報告はなされていない。

われわれは加齢マウスモデルを用い、内耳におけるH3K9のアセチル化およびメチル化の変化を観察した²⁴。その結果、HE染色では若年群では蝸牛において全回転で正常な構造を呈していた (Fig. 4a)。しかし、加齢群で有毛細胞およびらせん神経節細胞は、特に基底回転で退行変性が明らかであった (Fig. 4b)。また、コルチ器の変性も基底回転で著明であった。さらに、若年群の蝸牛の全回転でらせん神経節およびコルチ器にアセチル化に対する免疫活性を認められた。これに対し、加齢群ではこれらの部位に免疫活性を認めなかった。一方、若年群ではらせん神経節においてメチル化は検出されなかった。加齢群では同部位にメチル化を検出した (Table 1)。

蝸牛のコルチ器は音の受容器であり、らせん神経節は音刺激の中枢への伝達機能を担っている。Schuknecht HF⁶⁵は老人性難聴の病態を、1) コルチ器の基底回転における萎縮に特徴づけられる感音難聴、2) らせん神経節の消失に伴う神経的变化、3) 内

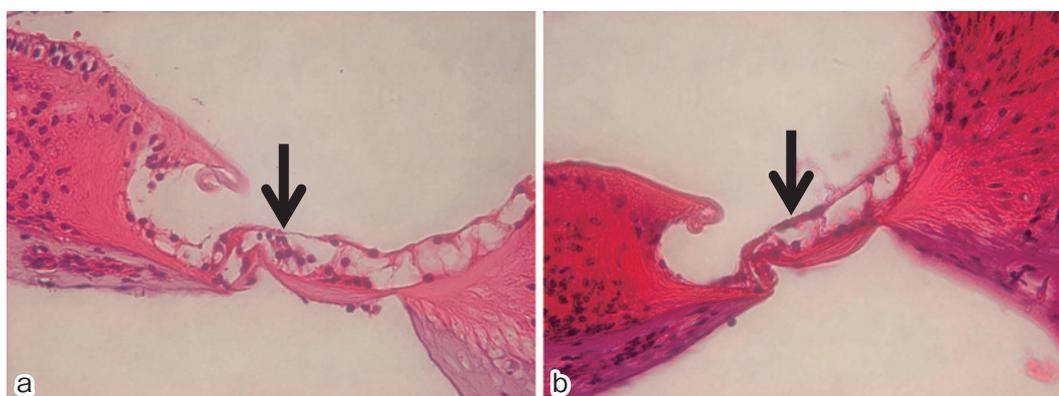


Fig. 4 Morphological changes of inner ear (HE staining)
(a) The organ of Corti in the basal turn of 4-week-old mice is shown. The structures of the inner and outer hair cells were maintained (arrow).
(b) The organ of Corti in the basal turn of 40-week-old mice is shown. The structures of the inner and outer hair cells were disappeared (arrow)

Table 1. Changes of histone modification associated with aging

	young group	aged group
Acetylated H3K9	negative	positive
Methylated H3K9	positive	negative

Immunological activity for acetylated H3K9 was detected in the spiral ganglion cells and the organ of Corti in the young group, but not in the aged group. On the other hand, methylated H3K9 was not observed in the young group of spiral ganglion cells, and it was observed in the aged group.

耳のエネルギー供給源となる血管条の萎縮による代謝異常および4) 内耳の基底膜の可塑性の低下と指摘している。Nelson EG および Hinojosa R⁶⁶ は、人側頭骨標本でラセン神経節、内および外有毛細胞および血管条に変性を認めたと報告している。今回用いたマウス (C57/B6) は加齢に伴い、蝸牛の退行変性が起きることも知られている⁶⁷。これらの変化は人間における老人性難聴と類似している。今回の実験結果でも HE 染色で加齢群にラセン神経節とコルチ器の退行変性を認め、この部位にヒストン蛋白質修飾の変化を認めた。エピジェネティクスは様々な加齢に伴う疾患に関与している⁶⁸。毒性を有するペプチドはコアヒストンをアセチル化し、過剰なアセチル化が神経退行を引き起こす⁶⁹。ハンチントン病では低アセチル化がヒストンに関与した遺伝子発現の変化を促す⁷⁰。今回のわれわれの検討から、ヒストン蛋白質の修飾の変化が加齢に伴い、何らかの遺伝子発現をもたらしたと考えられた。

3. 終わりに

現在ではエピジェネティクスを制御することで治療不可能であった癌性疾患のコントロールが decitanine や SAHA などにより臨床応用されるに至っている。老人性難聴にもエピジェネティクスが関与していると考えられる。今後、エピジェネティックな変化が遺伝子レベルでどのように影響するかを解明することで、例えば食事内容による予防や、より積極的に DNA のメチル化やヒストン蛋白質修飾を制御することにより、現時点で不可能であった老人性難聴を含む感音難聴の治療に結びつくように願いたい。

文 献

1. Boero F: From Darwin's Origin of Species toward a

- theory of natural history. *F1000Prime Rep* 2015; 7: 49-61.
- Waddington CH: Canalization of development and inheritance of acquired characters. *Nature* 1959; 183: 1654-1655.
 - Watson JD, Crick FH: Molecular structure of nucleic acids, a structure for deoxyribo nucleic acid. *Nature* 1953; 171: 737-738.
 - Lyon MF: Sex chromatin and gene action in the mammalian X-chromosome. *Am J Hum Genet* 1962; 14: 135-148.
 - Holliday R: The Inheritance of Epigenetic Defects. *Science* 1987; 238: 163-170.
 - Koniarides T: Chromatin Modifications and Their Function. *Cell* 2007; 128: 693-705.
 - Tajima S, Soetake I: Regulation and Function of DNA Methylation in Vertebrates. *J Biochem* 1998; 123: 993-999.
 - Bird A: DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002; 16: 6-21.
 - Jones OA, Liang G: Rethinking how DNA Methylation Patterns are Maintained. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 805-811.
 - Reik W: Review Article Stability and flexibility of Epigenetic gene regulation in mammal development. *Nature* 2007; 447: 425-432.
 - Gjerset RA, Martin DW: Presence of a DNA Demethylating Activity in the Nucleus of Murine Erythroleukemic Cells. *J Biol Chem* 1982; 257: 8581-8583.
 - Ooi S, Bestor TH: The Colorful History of Active DNA Demethylation. *Cell* 2008; 133: 1145-1148.
 - Khorasanideh S: The Nucleosome: From Genomic Organization to Genomic Regulation. *Cell* 2004; 16: 259-272.
 - Paik WK, Kim S: Enzymatic methylation of protein fractions from calf thymus nuclei. *Biochem Biophys Res Com* 1967; 29: 1-20.
 - Rea S, Eisenhaber F, O'Carroll D, et al: Regulation of chromatin structure by site-specific histone H3 methyltransferases. *Nature* 2000; 406: 593-599.
 - Shi Y, Lan F, Maston C, et al: Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell* 2000; 119: 941-953.
 - Parthun MR: Hat1: the emerging cellular role of a type B histone acetyl transferase. *Oncogene* 2007; 26: 5319-5328.
 - Dovey OM, Foster CT, Cowley SM: Histone deacetylase 1(HDAC1), but not HDAC2, controls embryonic stem cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 8242-8247.
 - Xhemalce B, Dawson MA, Bannister AJ: Histone modification. In *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine*. (Meyers R ed), 2011; (in press). John Wiley and Sons.
 - Bannister AJ, Schneider R, Snowden AW, et al: Histone methylation: dynamic or static? *Cell* 2002; 109: 801-806.
 - Shi Y, Lan F, Matson C, et al: Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxide homolog LSD1. *Cell* 2004; 119: 941-953.
 - Koch CN, Andrews RM, Flick P, et al: The landscape of histone modifications across 1% of human genome in five human cell lines. *Genome Res* 2007; 17: 691-707.

23. Jones PA, Baylin SB: The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nature Rev Genet* 2002; 3: 415-428.
24. Watanabe K, Bloch W: Histone methylation and acetylation indicates epigenetic change in the aged cochlea of mice. *Euro Arch Otolaryngol* 2013; 270: 1823-1830.
25. Fraga MF, Ballestar E, Paz M, et al.: Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 10604-10609.
26. Painter RC, Osmond C, Gluckman P, et al.: Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life. *BJOG* 2008; 115: 1243-1249.
27. Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, et al.: DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 4046-4053.
28. Labrie V, Pai S, Petronis A: Epigenetics of major psychosis: progress, problems, and perspectives. *Trends Gene* 2012; 28: 427-435.
29. Shanmugam MK, Sethi G: Role of Epigenetics in Inflammation-Associated Diseases. *Subcellular Biochem* 2013; 61: 627-657.
30. 渡邊健一, 大久保公裕: 喉頭癌組織におけるヒストン・蛋白質修飾. *日本医科大学医学雑誌* 2014; 10: 132-133.
31. Eden A, Gaudet F, Waghmare A, et al.: Chromosomal instability and tumors promoted by DNA hypo methylation. *Science* 2003; 300: 455.
32. Jones PA, Laird PW: Cancer comes of age. *Nat Genet* 1999; 21: 163-167.
33. Kondo Y, Shen L, Issa JP: Critical role of histone methylation in tumor suppressor gene silencing in colorectal cancer. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 206-215.
34. Issa JP, Ottaviano Y, Celano P, et al.: Methylation of the oestrogen receptor CpG island links aging and neoplasia in human colon. *Nat Genet* 1994; 7: 536-540.
35. Hsieh CJ, Klump B, Holzmann K, et al.: Hypermethylation of the p16^{INK4a} Promotor in Colectomy Specimens of Patients with Long-standing and Extensive Ulcerative Colitis. *Cancer Res* 1998; 58: 3942-3945.
36. Ayyanathan K, Lechner MS, Bell P, et al.: Regulated recruitment of HP1 to a euchromatic gene induces mitotically heritable, epigenetic gene silencing: a mammalian cell culture model of gene variegation. *Gene Dev* 2003; 17: 1855-1869.
37. Song JZ, Stirzaker C, Harrison J, et al.: Hypermethylation trigger of the glutathione-S-transferase gene (GSTP1) in prostate cancer cells. *Oncogene* 2002; 21: 1048-1061.
38. Thomson CA: FDA approves two new drugs against advanced melanoma. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70: 1079-2082.
39. Daskalakis M, Nguyen TT, Nguyen C, et al.: Demethylation of a hypermethylated P15/INK4B gene in patients with myelodysplastic syndrome by 5-Aza-2'-deoxycytidine (decitabine) treatment. *Blood* 2002; 100: 2957-2964.
40. Kuningas M, Mooijaart SP, van Heemst D, et al.: Genes encoding longevity: from model organisms to humans. *Aging Cell* 2008; 7: 270-280.
41. Singhal RP, Mays-Hoopers LL, Eichhorn GL: DNA methylation in aging of mice. *Mech Aging Dev* 1987; 41: 199-210.
42. Casillas MA Jr, Lopatina N, Andrews LG, et al.: Transcriptional control of the DNA methyltransferases is altered in aging and neoplastically-transformed human fibroblasts. *Mol Cell Biochem* 2003; 252: 33-43.
43. Fraga MF, Esteller M: Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends Genet* 2007; 23: 413-418.
44. Lavu S, Boss O, Elliott PJ, et al.: Sirtuins—novel therapeutic targets to treat age-associated diseases. *Drug Discov* 2008; 7: 841-853.
45. Sasaki T, Maier B, Bartke A, et al.: Progressive loss of SIRT1 with cell cycle withdrawal. *Aging Cell* 2006; 5: 413-422.
46. Wang F, Nguyen M, Qin FX, et al.: SIRT2 deacetylates FOXO3a in response to oxidative stress and caloric restriction. *Aging Cell* 2007; 6: 505-514.
47. Salminen A, Kaarniranta K, Hiltunen M: Histone demethylase Jumonji D3 (JMJD3/KDM6B) at the nexus of epigenetic regulation of inflammation and the aging process. *J Mol Med* 2014; 92: 1035-1043.
48. Tateishi K, Okada Y, Kallin EM, et al.: Role of Jhdm2 a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance. *Nature* 2009; 458: 757-761.
49. Aguilera O, Fernandez AF, Munoz A, et al.: Epigenetics and environment: a complex relationship. *J Appl Physiol* 2010; 109: 243-251.
50. Kamei Y, Suganami T, Ehara T, et al.: Increased Expression of DNA Methyltransferase 3a in Obese Adipose Tissue: Studies With Transgenic Mice. *Obesity* 2010; 18: 314-321.
51. Kato C, Petronis A, Okazaki Y, et al.: Molecular genetic studies of schizophrenia: challenges and insights. *Neurosci Res* 2002; 43: 295-304.
52. Petronis A: Epigenetics and Bipolar Disorder: New Opportunities and Challenges. *Am J Med Genet* 2003; 123C: 65-75.
53. Kety SS, Wender PH, Jacobson B: Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen Study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 442-455.
54. Huang HS, Akbarian S: *GAD1* mRNA Expression and DNA Methylation in Prefrontal Cortex of Subjects with Schizophrenia. *PLoS One* 2007; 8: e809.
55. Kaminsky Z, Tochigi M, Jia P, et al.: A multi-tissue analysis identifies HLA complex group 9 gene methylation differences in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2012; 17: 728-740.
56. Veldic M, Guidotti A, Maloku E, et al.: In psychosis, cortical interneurons overexpress DNA-methyltransferase 1. *Nat Aca Sci USA* 2005; 102: 2152-2157.
57. Huang HS, Matevosian A, Whittle C, et al.: Prefrontal Dysfunction in Schizophrenia Involves Mixed-Linkage Leukemia 1-Regulated Histone Methylation at GABAergic Gene Promotor. *J Neurosci* 2007; 27: 11254-11262.
58. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, et al.: Histone Deacetylase Is a Direct Target of Valproic Acid, a Potent Anticonvulsant, Mood Stabilizer, and

- Teratogen. *J Biol Chem* 2001; 276: 36734–36741.
59. Bruniquel D, Schwartz RH: Selective, stable demethylation of interleukin-2 gene enhances transcription by an active process. *Nat Immunol* 2003; 4: 235–240.
 60. Wilson AG: Epigenetic Regulation of Gene Expression in the Inflammatory Response and Relevance to Common Diseases. *J Periodontol* 2008; 79: 1514–1519.
 61. Saito A, Watanabe K, Egawa S, Okubo K: Different patterns of acetylation and dimethylation of histone H3 between young and aged cases with chronic tonsillitis: influences of inflammation and aging. *J Nippon Sch* 2016; (in press).
 62. Wang LL, Chen H, Huang K, Zheng L: Elevated Histone Acetylations in Muller Cell Contribute to Inflammation: A Novel Inhibitory Effect of Minocycline. *GLIA* 2012; 60: 1896–1905.
 63. Huang Q, Tang J: Age-related hearing loss or presbycusis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267: 1179–1191.
 64. Staecker H, Zheng GY, Van De Water TR: Oxidative stress in aging in the C57B16/J mouse cochlea. *Acta Otolaryngol* 2001; 121: 666–672.
 65. Schuknecht HF: Further observations on the pathology of presbycusis. *Arch Otolaryngol* 1964; 80: 369–382.
 66. Nelson EG, Hinojosa R: Presbycusis: A human temporal bone study of individuals with downward sloping audiometric patterns of hearing loss and review of the literature. *Laryngoscope* 2006; 116: 1–12.
 67. Henry KR, Chole RA: Genotypic differences in behavioral, physiological and anatomical expressions of age-related hearing loss in the laboratory mouse. *Audiology* 1980; 19: 369–383.
 68. Rodriguez-Rodeon S, Fernandez-Morera H, Fernandez AF, et al: Epigenetic regulation of aging. *Discov Med* 2010; 10: 225–233.
 69. Garcia SN, Pereira Smith OM: MRGing chromatin dynamics and cellular sequences. *Cell Biochem Biophys* 2008; 50: 133–144.
 70. Sandri-Vakili G, Bouzou B, Benn L, et al: Histone associated with down regulated genes are hypoacetylated in Huntington's disease models. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 1293–1306.

(受付 : 2016 年 2 月 8 日)

(受理 : 2016 年 5 月 24 日)
