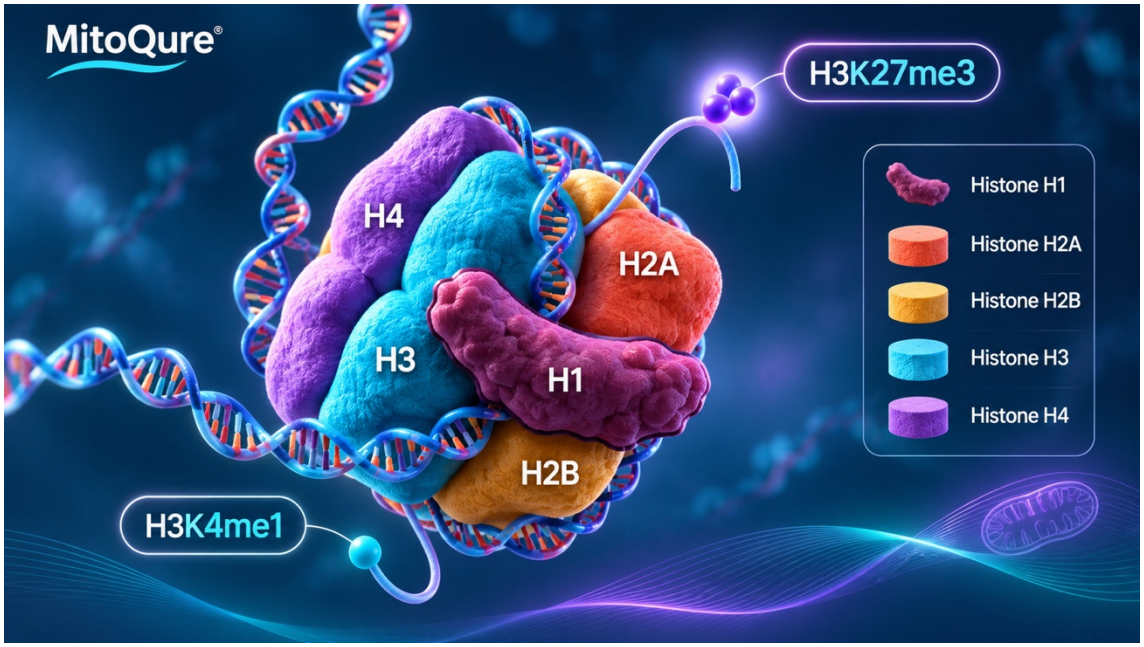
Q&A Shiggekky 第 85 回｜MITO RISING Perspective

「H3K27me3 って何？」

― ATL・悪性リンパ腫・T 細胞の運命を左右する、エピゲノムのスイッチ ―

2026 年 11 月 13 日｜Scientific Review 2026

武本重毅（Shigeki Takemoto, MD, PhD）
聚楽内科クリニック／MitoQure



はじめに｜DNA が変わらなくても、細胞の運命は変わる

私たちの身体を構成する細胞は、基本的に同じ DNA を持っています。

それなのに、なぜ T 細胞は T 細胞として働き、B 細胞は抗体をつくり、ある細胞はがん化してしまうのでしょうか。

その答えの一つが、**エピゲノム（Epigenome）**です。

エピゲノムとは、DNA の塩基配列そのものを変えることなく、遺伝子の働き方を調節する仕組みです。

今回取り上げる **H3K27me3** は、その代表的な仕組みの一つです。

特に成人 T 細胞白血病・リンパ腫（ATL）では、H3K27me3 の異常な蓄積が、がん抑制遺伝子や T 細胞の正常な働きに関わる遺伝子を抑え込むことが明らかになっています。

そして、この仕組みを標的とした治療薬が、実際の ATL 患者さんに使用される時代になりました。

今回は、2024〜2026 年の研究を中心に、H3K27me3 と ATL、悪性リンパ腫、T 細胞の代謝、そして回復力との関係を考えます。

Q1｜H3K27me3 とは何でしょう？

H3K27me3 とは、

Histone H3 Lysine 27 Trimethylation

の略称です。

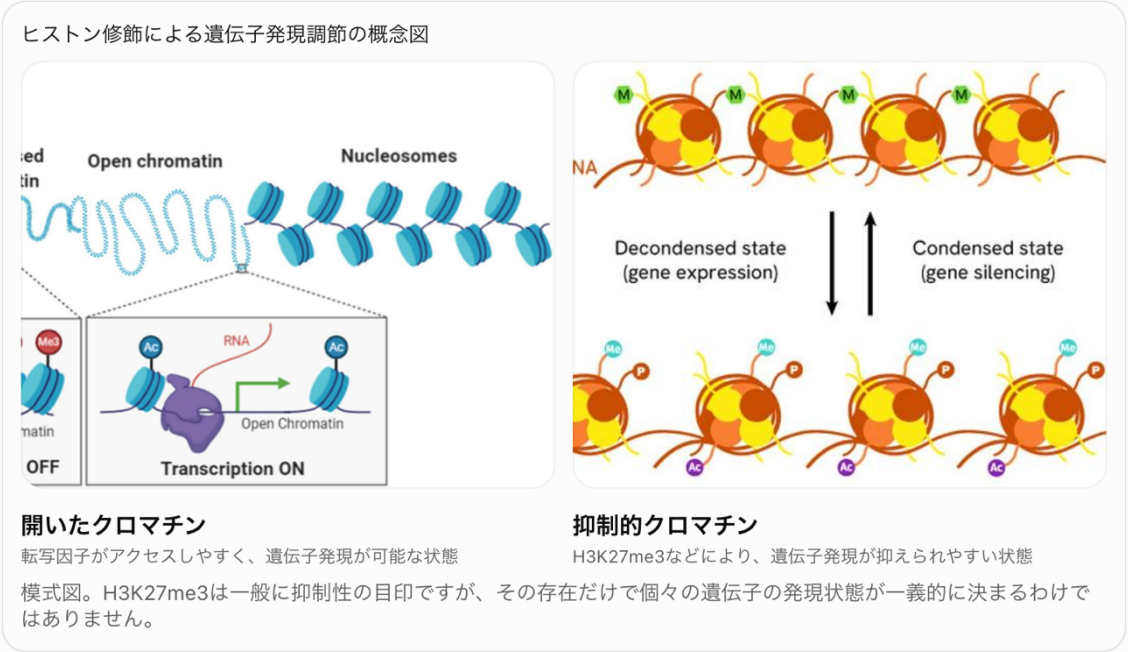
言葉を分解すると、次の意味になります。

- **H3**：DNA を巻きつけるヒストンタンパク質 H3

- **K27**：ヒストン H3 の 27 番目のリジン
- **me3**：そのリジンに 3 つのメチル基が付加された状態

DNA はヒストンに巻きつき、クロマチンという構造を形成しています。

H3K27me3 は、一般に遺伝子の発現を抑制する方向に働くヒストン修飾です。



この修飾をつくる中心的な酵素が **EZH2** と **EZH1** です。これらは PRC2（Polycomb Repressive Complex 2）というタンパク質複合体の触媒成分として働きます。

一方、KDM6A（UTX）や KDM6B（JMJD3）は H3K27 のメチル化を取り除く方向に働きます。

つまり、H3K27me3 は固定された印ではなく、細胞の状態によって調節されるエピゲノム情報なのです。

Q2｜なぜ H3K27me3 が ATL で重要なのでしょう？

ATL は、HTLV-1 感染を背景に発症する成熟 T 細胞腫瘍です。

ATL の発症と進展には、ウイルス由来の影響に加えて、宿主細胞の遺伝子異常、シグナル伝達異常、エピゲノム異常が関係します。

その中で注目されているのが、**EZH1/2-PRC2-H3K27me3 軸**です。

ATL 細胞では、正常な CD4 陽性 T 細胞と比較して、H3K27me3 が広範囲に蓄積し、クロマチンが凝縮している例が報告されています。

このような異常な遺伝子抑制によって、がん抑制やアポトーシス、正常な T 細胞機能に関係する遺伝子が働きにくくなると考えられています。

特に重要な研究が、山岸誠先生らによる 2024 年の Nature 論文です。

Yamagishi et al., Nature 2024

Mechanisms of action and resistance in histone methylation–targeted therapy

この研究では、ATL 患者の治療前後の腫瘍細胞を解析し、EZH1/2 阻害薬バレメトスタットが H3K27me3 を減少させ、凝縮したクロマチンを緩め、抑制されていた遺伝子の発現を回復させることを示しました。

これは、単にがん細胞を直接傷害するのではなく、**がん細胞が維持してきた異常な遺伝子発現プログラムを変化させる治療**という点で重要です。

Q3｜バレメトスタットは、どのように ATL に作用するのでしょう？

バレメトスタット（Valemetostat）は EZH1 と EZH2 の両方を阻害する薬剤です。

その作用は、次のように整理できます。



2024 年の Nature 論文では、治療を受けた ATL 患者 10 例について詳細な分子解析が行われました。

治療に反応した症例では、H3K27me3 の減少とクロマチン構造の変化が確認されました。さらに、miR-31 や BCL2L11 など、腫瘍抑制や細胞死に関連する遺伝子領域でも変化が認められています。

ただし、治療が長期化すると耐性クローンが出現することがあります。

研究では、EZH2 や EED の変異による薬剤結合性の低下に加え、TET2 異常や DNMT3A 発現上昇に関連した DNA メチル化によって、再び抑制的なクロマチン状態が形成される耐性機構が示されました。

H3K27me3 を下げれば、必ず治癒するというわけではありません。

この点が、ATL 治療の今後の大きな研究課題です。

Q4｜B 細胞リンパ腫でも H3K27me3 は重要なのでしょうか？

はい。特に濾胞性リンパ腫（FL）と胚中心 B 細胞型びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（GCB-DLBCL）では、EZH2 の異常が重要です。

正常な胚中心 B 細胞では、EZH2 は細胞増殖と分化のタイミングを調節しています。

しかし、EZH2 の機能獲得型変異が起こると、H3K27me3 を介する遺伝子抑制が異常に強まり、B 細胞が成熟・分化するプログラムが阻害されることがあります。

2026 年のレビューでは、FL の約 20〜25%で EZH2 機能獲得型変異が報告されています。

さらに、2026 年の Blood 論文は、新たな治療の方向性を示しました。

Göbel et al., Blood 2026

DOT1L shapes ncPRC1 target gene repression to maintain germinal center B-cell identity in diffuse large B-cell lymphoma

この研究では、DOT1L と EZH2 が協調し、GCB-DLBCL の分化抑制状態を維持することが示されました。

特に注目されるのが、二つのヒストン修飾です。

修飾	主な調節系	主な役割
H3K27me3	EZH1/2・PRC2	遺伝子発現の抑制
H2AK119ub1	PRC1	遺伝子発現の抑制
H3K79me2	DOT1L	転写調節と PRC1 機能への間接的影響

DOT1L と EZH2 の両方を阻害すると、細胞株実験では、抑制されていた形質細胞分化プログラムが活性化し、腫瘍細胞の増殖が抑えられました。

これは、**腫瘍細胞を正常な分化方向へ誘導する「分化療法」**につながる可能性があります。ただし、現時点では主に前臨床研究です。

Q5｜2026 年には、リンパ腫のエピゲノム研究はどこまで進んだのでしょう？

注目したいのが、2026 年の Nature Communications 論文です。

Li et al., Nature Communications 2026

Spatially decoding genotype–associated epigenetic landscapes in human lymphoma FFPE tissues via epi-Patho-DBiT

従来の解析では、腫瘍組織をまとめて測定することが多く、どの場所の細胞に異常があるのかを十分に把握できませんでした。

この研究では、保存された FFPE 組織を用いて、クロマチンの開きやすさや H3K27me3、H3K4me3 などのヒストン修飾を空間的に解析する技術が開発されました。

濾胞性リンパ腫から DLBCL への形質転換に伴うエピゲノム変化も解析されています。

興味深いのは、H3K27me3 のシグナル増加が、必ずしも単純な遺伝子抑制を意味しなかった点です。染色体コピー数増加に伴って、腫瘍促進遺伝子を含む領域で H3K27me3 のシグナルと遺伝子発現がともに増加する例が観察されました。

これは、**ヒストン修飾の量だけでなく、ゲノムコピー数、遺伝子発現、細胞の位置を統合して解釈する必要がある**ことを示しています。

将来、ATL においても、腫瘍細胞と周囲の免疫細胞のエピゲノムを空間的に比較する研究が重要になると考えられます。

Q6｜ミトコンドリア代謝と H3K27me3 には関係があるのでしょうか？

ここからが、MITO RISING Perspective として特に注目したい部分です。

エピゲノムは、DNA の情報だけで決まるわけではありません。

細胞内の代謝状態も、ヒストン修飾を調節しています。

代表的な代謝物は、SAM、α-ケトグルタル酸（α-KG）、アセチル CoA です。

代謝物	エピゲノムへの主な関与
SAM	ヒストンメチル化のメチル基供与体
α-KG	KDM6A/B などの脱メチル化酵素に必要な補助基質
アセチル CoA	H3K27ac などのヒストンアセチル化に必要
コハク酸・2-HG	条件により α-KG 依存性酵素の働きを阻害

これらの関係は 2026 年の Cells 誌レビューでも整理されています。ただし、代謝物の濃度が変化すれば、必ず H3K27me3 が一定方向へ変化するという単純な関係ではありません。

T 細胞の運命も、ミトコンドリア代謝によって変わる

Wenes らの Cell Metabolism 2022 年論文では、ミトコンドリアへのピルビン酸輸送を担う MPC（Mitochondrial Pyruvate Carrier）の機能が、CD8 陽性 T 細胞の分化と抗腫瘍機能に影響することが報告されました。

T 細胞活性化時に MPC を一時的に阻害すると、グルタミンや脂肪酸を利用する代謝が増加し、アセチル CoA と H3K27ac が増え、メモリーT 細胞への分化が促進されました。

一方、腫瘍微小環境では、MPC を介した乳酸由来ピルビン酸の酸化が、T 細胞の抗腫瘍機能を維持するうえで重要でした。

つまり、同じ代謝経路でも、**T 細胞が分化する段階と、腫瘍内で働く段階では、必要な役割が異なる**のです。

これは、ミトコンドリアの機能を単純に高める、あるいは特定の代謝経路を一律に抑えるという発想では説明できません。

細胞が置かれた環境に応じて、代謝を適切に切り替える能力が重要なのです。

Q7｜STAT3 と H3K27me3 は関係するのでしょうか？

ATL 研究の観点から、ここは重要な論点です。

STAT3 は、サイトカイン刺激などを受けて遺伝子発現を調節する転写因子です。

一方、EZH2 は PRC2 を介して H3K27me3 を形成するエピゲノム調節因子です。

2026 年の Leukemia & Lymphoma 論文では、骨髄系腫瘍 84 例を対象に、EZH2、p-STAT3、p-ERK1/2、MYC、H3K27me3 の関係が解析されました。

JAK2 変異陽性の骨髄系腫瘍では、EZH2 過剰発現と p-STAT3、MYC の発現に関連が認められました。

ただし、これは骨髄系腫瘍の研究であり、同じ分子関係が ATL でも成立することを直接示したものではありません。

ATL については、次の研究仮説が考えられます。



今後は、STAT3 活性化の程度と H3K27me3 の分布、さらにバレメトスタット感受性を同一の ATL 検体で評価する研究が考えられます。

MITO RISING Perspective | H3K27me3 と Recovery Capacity

ここまでの研究を通して、私は一つの問いを考えています。

細胞が正常な機能を取り戻せなくなる背景には、エピゲノムによって固定された細胞状態が存在するのではないか。

H3K27me3 は正常な細胞分化や細胞アイデンティティの維持にも必要な仕組みです。

しかし、腫瘍細胞では、その調節が異常になり、正常な分化や細胞死のプログラムが働きにくくなることがあります。

一方、T 細胞では、代謝とエピゲノムの相互作用が、メモリー形成や抗腫瘍機能を調節しています。

ここから、Recovery Capacity Theory における新たな研究の方向性が見えてきます。

Epigenetic Plasticity × Metabolic Flexibility × Recovery Capacity

- **Epigenetic Plasticity**：細胞が遺伝子発現プログラムを適切に変化させられる能力
- **Metabolic Flexibility**：環境に応じてエネルギー基質や代謝経路を切り替えられる能力
- **Recovery Capacity**：ストレスや損傷のあと、機能と恒常性を回復する能力

これらを結びつけることは魅力的な研究仮説ですが、H3K27me3 が Recovery Capacity の直接的な指標になることは、まだ実証されていません。

むしろ重要なのは、静的な H3K27me3 の量ではなく、**刺激や治療の前後で、細胞のクロマチン状態と機能がどのように変化するか**を測定することだと考えます。

第 85 回で一番伝えたいこと

H3K27me3 は、遺伝子の働きを抑えるエピゲノムの重要な仕組みです。

正常な細胞では、細胞の分化や機能を適切に調節しています。

しかし、ATL や一部の悪性リンパ腫では、その調節が異常となり、がん細胞の生存や増殖に関係することがあります。

そして現在、その異常なエピゲノムを標的とする治療が臨床応用されています。

今回を一文にするなら、

Cancer is not driven by genetic mutations alone. Aberrant epigenetic programs can also sustain malignant cell identity.

がんは DNA の変異だけで進行するのではありません。異常なエピゲノムの仕組みも、がん細胞の性質を維持しているのです。

そして MITO RISING の視点からは、

Recovery is not merely restoring energy. It may also require restoring the capacity for appropriate cellular reprogramming.

回復とは、単にエネルギーを取り戻すことだけではない。細胞が必要に応じて自らの働きを再構成できる能力を取り戻すことでもあるのではないか。

この問いを、今後の ATL 研究、免疫老化研究、ミトコンドリア回復医療へつなげていきたいと考えています。

MITO RISING | THE AGE OF RECOVERY

Aging is not time. It is the loss of Recovery Capacity.

主要参考文献

1. Yamagishi M, et al. *Mechanisms of action and resistance in histone methylation–targeted therapy.* Nature. 2024;627:221–228. DOI
2. Li H, et al. *Spatially decoding genotype–associated epigenetic landscapes in human lymphoma FFPE tissues via epi–Patho–DBiT.* Nature Communications. 2026;17:5924. DOI
3. Göbel C, et al. *DOT1L shapes ncPRC1 target gene repression to maintain germinal center B–cell identity in diffuse large B–cell lymphoma.* Blood. 2026. DOI
4. Dou J, et al. *The Crosstalk Between Metabolic Reprogramming and Histone Methylation in Tumor Immunity and Immunotherapy.* Cells. 2026;15:1786. DOI
5. El Hajje M, et al. *O–GlcNAc transferase as an oncogenic regulator in hematologic malignancies.* Biomedicine & Pharmacotherapy. 2026;202:119822. DOI

6. Wenes M, et al. *The mitochondrial pyruvate carrier regulates memory T cell differentiation and antitumor function.* Cell Metabolism. 2022;34:731–746.e9. DOI
7. Candelaria M. *The role of EZH2 dysregulation in the pathogenesis of B-cell lymphomas and its implications as a target therapy.* Frontiers in Oncology. 2026;16:1843273. DOI

© 2026 Shigeki Takemoto / MitoQure