

○田中 裕二郎¹

¹東京医歯大難研

遺伝性疾患の中で、機能性遺伝子そのものの変異ではなく、発現制御機構の異常による疾患が多く存在することが近年明らかになってきています。進行性の筋萎縮性疾患の中では、Duchenne/Becker 型等に次いで三番目に多いのが顔面肩甲上腕型筋ジストロフィー (FSHD) ですが、FSHD は第 4 番染色体テロメア近傍のレトロ反復配列 D4Z4 の短縮 (1 型) またはヘテロクロマチン制御因子 SMCHD1 遺伝子の変異 (2 型) を伴うことが知られています。つまり、FSHD はエピジェネティックな制御機構の異常が病態基盤にあると考えられます。そこで様々なクロマチン構造制御因子を調べた所、ヒストンメチル基転移酵素の一つ ASH1 だけが FSHD 患者細胞で特異的に D4Z4 プロモーター領域に結合すること、更に D4Z4 の上流から転写される non-coding RNA が ASH1 をリクルートすることが分かりました。現在、ASH1 の転写活性化機能を抑制する、或いは non-coding RNA を介した D4Z4 領域への ASH1 の結合を抑制する化合物のスクリーニングを行っています。また、ヒストンメチル化酵素や脱メチル化酵素の活性を定量するには、メチル化ヒストンに対する特異的抗体を用いた ELISA 方が一般的に行われていますが、FRET 標識ペプチドとメチル化感受性を有する分子センサーを用いた新しい定量法を開発したので、合わせてご紹介します。