

○木村 宏¹¹東工大生命理工

ヒストンの翻訳後修飾は、発生や分化の過程あるいは環境に応答した遺伝子発現の制御に重要な役割を果たしており、ヒストン修飾を制御する酵素（メチル化酵素、アセチル化酵素、脱メチル化酵素、脱アセチル化酵素等）の異常は疾患の要因ともなりうる。そのため、それらの修飾・脱修飾酵素やヒストン修飾を認識する蛋白質（クロモドメイン蛋白質、ブルモドメイン蛋白質等）に対する特異的阻害剤の開発が現在積極的に進められている。我々は、各修飾に特異的なモノクローナル抗体を作成し、エピゲノム解析や細胞内動態解析を行っている。特に、生きた細胞や個体内のヒストン修飾の変化を追跡するために二つの方法を開発した。一つは、蛍光標識した抗原結合断片 (Fab) を細胞に導入する方法 (FabLEM; Fab-based live endogenous modification labeling) であり、もうひとつは遺伝子にコードされた蛍光蛋白質融合一本鎖可変領域 (Mintbody; modification-specific intracellular antibody) を細胞内で発現させる方法である。後者の方法では、モデル動物の任意の組織で内在性ヒストン修飾を検出することができる。本発表では、これらの方法を用いて明らかとなったヒストン H3 アセチル化の転写活性化における意義について発表する。また、直接標識抗体を用いた多重免疫蛍光染色によるヒストン修飾レベルに影響を与える低分子化合物のアッセイ系についても紹介し、ヒストン修飾制御を指標にした創薬の展開についても議論したい。