# 生細胞イメージングで解き明かす エピジェネティックな遺伝子発現の制御

東京工業大学　生命理工学研究科　教授
**木村　宏**

## 研究の背景

遺伝情報を担うDNAは、細胞の核の中でヒストンと呼ばれるタンパク質と強固に結合して、クロマチン構造として存在しています。ヒストンの翻訳後修飾は細胞が分裂しても伝達され、「エピジェネティクス」と呼ばれるDNAの塩基配列以外の遺伝子発現制御に重要な役割を果たしています。例えば、発現する遺伝子ではアセチル化が、発現しない遺伝子ではメチル化が見られ、これらの修飾がクロマチン構造を変化させて遺伝子発現状態の維持に働きます（図１）。一方で、発生や分化、環境変化に応答して、遺伝子発現パターンが変動する際には、ヒストンの修飾もダイナミックに変化します。しかし、このようなヒストン修飾のダイナミクスが、どのように遺伝子の発現を制御するかについてはほとんど明らかになっていません。そこで、私たちは、生きた細胞を用いた解析により、ヒストン修飾の意義と機能を明らかにしようと試みました。

## 研究の成果

多様なヒストン修飾や転写中のRNAポリメラーゼを検出するために、まず翻訳後修飾特異的抗体を作成しました。次に、それらの抗体を改変して、生きた細胞で使用可能な蛍光プローブを開発しました（図２）。これらの修飾特異的蛍光プローブを用いて、生きた細胞内でのヒストン修飾のダイナミクスを捉えることに世界で初めて成功しました。そして、この手法を用いた生細胞イメージングと定量数理解析を行い、ステロイドホルモンによる転写活性化のメカニズムを解析しました。その結果、ヒストンのアセチル化がRNAポリメラーゼによる転写の伸長反応への移行を活性化することを明らかにしました（図１）。また、このアセチル化による転写活性化機構の一般性は、クロマチン免疫沈降を用いた網羅的解析によっても示すことができました。

## 今後の展望

ステロイドホルモンによる転写誘導は、発現の準備がある程度整っている遺伝子を速やかに活性化させるシステムです。一方、発生や分化に伴う遺伝子発現の制御は、眠っている遺伝子を活性化させる必要があるため、そのメカニズムの解明が求められます。また、培養細胞だけでなく、生体内での遺伝子発現の制御を解析すれば、生命の謎の解明に迫ることができると考えられます。さらに、私たちが開発したイメージング技術を用いた研究が、診断や創薬などの研究へ発展することも期待できます。

## 関連する科研費

**平成22−24年度　基盤研究（B）「生細胞内ヒストンメチル化可視化による不活性X染色体動態の解析」**
**平成23−24年度　新学術領域研究(研究領域提案型)「RNAポリメラーゼIIによる転写の場のダイナミクス」**
**平成25−29年度　新学術領域研究（研究領域提案型）「計測と再構築による生細胞内クロマチンダイナミクスの高次元的理解」**

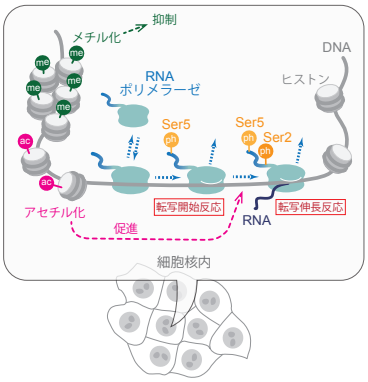


図１　細胞核内の転写制御とヒストンアセチル化

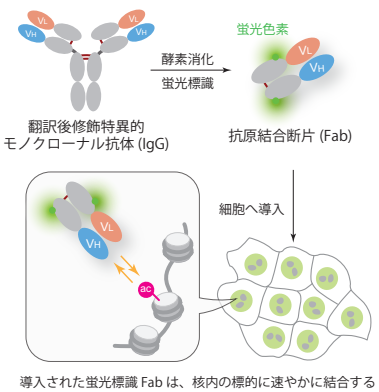


図２　細胞内の翻訳後修飾の可視化法