



クロマチン修飾イメージングで遺伝子発現制御のしくみにせまる

研究者所属・職名：
科学技術創成研究院・助教

ふりがな さとう ゆうこ
氏名：佐藤 優子

主な採択課題：

- [国際共同研究加速基金\(国際共同研究強化\)](#) 「ゼブラフィッシュ胚性ゲノム活性化におけるクロマチン核内配置と転写制御機構」(2018-2020)
- [基盤研究\(C\)](#) 「胚性ゲノム活性化に伴うヒストン修飾動態のin vivoイメージング」(2015-2018)
- [新学術領域研究\(研究領域提案型\)](#) 「幹細胞分化過程におけるヒストン修飾ライブイメージング」(2013-2014)
- [挑戦的萌芽研究](#) 「内在ゲノム領域におけるヒストン修飾動態のリアルタイムイメージング」(2013-2015)

分野：生物学、細胞生物学、遺伝・染色体動態

キーワード：遺伝子発現制御、クロマチン、エピジェネティクス、ヒストン修飾、ライブイメージング

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

1個の受精卵が分裂を繰り返し、体を構成する様々な細胞種に分化していく過程で、個々の細胞は特定の遺伝子群のみを発現するようになる。最近の研究から、この遺伝子発現制御にはクロマチン構造の変換が重要であることがわかっている。しかし具体的な制御機構はまだ明らかでない部分があり、特にクロマチン構造変換と遺伝子発現制御の因果関係については議論の余地が残されている。本研究は、クロマチン構造変換のきっかけとなるクロマチン修飾の変化を、生きた細胞の中で可視化することで、遺伝子発現制御を解明することを目的とする。

●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

クロマチン修飾の検出には、これまで主に固定した細胞に対して標的的特異的抗体を反応させる方法が用いられてきた。本研究では、抗体の抗原結合断片をモデル生物の初期胚に導入する方法や、抗原結合部位をコードするDNAベクターを細胞に発現させる方法を開発し、修飾動態の計測に成功した。

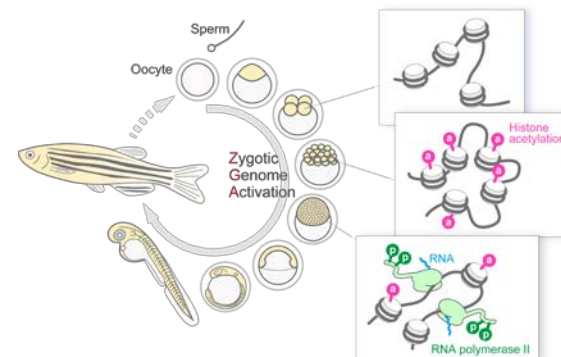


図1 ゼブラフィッシュ発生過程における遺伝子発現調節とクロマチン修飾の概念図



クロマチン修飾イメージングで遺伝子発現制御のしくみにせまる

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

細胞核DNAは、ヒストタンパク質の8量体に巻き付き、ヌクレオソーム構造を形成している。ヌクレオソーム構造の連なりをクロマチンと呼ぶ。ヒストタンパク質の翻訳後修飾の変化はクロマチン構造変換の引き金となることが知られている。本研究では、ヒストタンパク質のアセチル化修飾（H3K9ac）とメチル化修飾（H4K20me1）にそれぞれ特異的に反応する抗体の可変領域をコードする遺伝子をクローニングし、蛍光タンパク質融合型として細胞に発現させるプローブmintbody（modification-specific intracellular antibody）を作製した。ゼブラフィッシュやショウジョウバエでH3K9ac-mintbodyを発現させ、初期胚発生過程におけるクロマチン活性化状態の変化を生きた個体の中で検出することに成功した。H4K20me1-mintbodyを発現させた細胞では、不活性X染色体の細胞核内動態を調べることができた。また、ゼブラフィッシュ受精卵に種々のヒストン修飾抗体の抗原結合断片プローブ（Fab）を導入し、胚ゲノム活性化におけるヒストン修飾動態の解析を行った。活性型RNAポリメラーゼに対するFabと同時に可視化を行うことで、ヒストンH3 Lys27アセチル化修飾が転写活性化に先立って蓄積することを明らかにした。

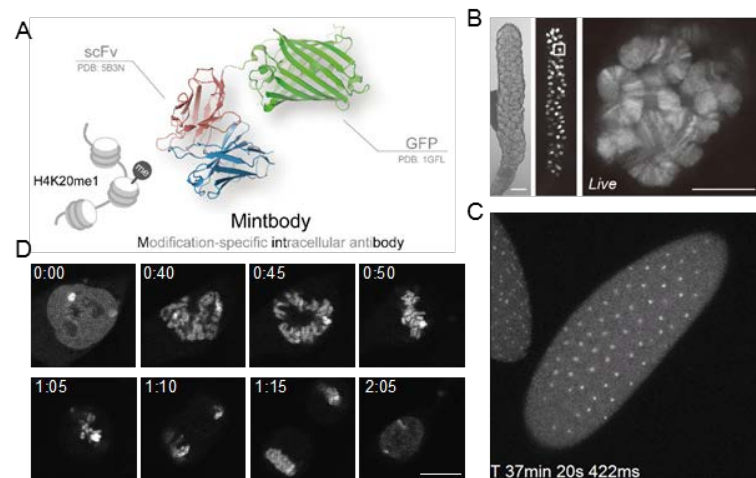


図2 Mintbodyプローブを用いたクロマチン修飾可視化

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

研究で開発したmintbodyは遺伝子コード型プローブであるため、様々な細胞株やモデル生物で発現させることができる。引き続き新しいmintbodyを開発するとともに、超解像顕微鏡技術などの新しい顕微鏡技術と組み合わせることで、細胞機能の基盤である遺伝子発現制御の仕組みを明らかにしていきたい。

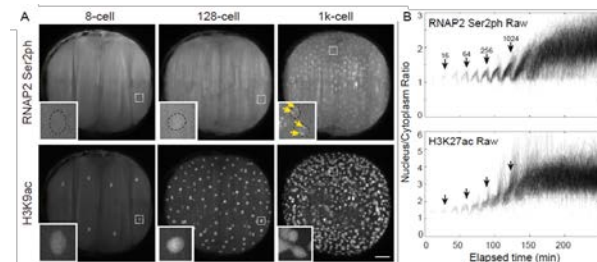


図3 胚ゲノム活性化におけるクロマチン修飾可視化