

ID No.	230
研究課題名	ヒストンアセチル化酵素群によるエピジェネティック制御機構の解析および遺伝子疾患発症への関与の検討
研究代表者	菊池 秀彦 (宮崎大学医学部・助教)
研究組織 受入教員 研究分担者	大海 忍 (東京大学医科学研究所・准教授) 栗林 太 (川崎医科大学・教授)
研究報告書	
<p>GCN5遺伝子欠損DT40細胞のphenotype解析の一環として、B細胞の分化制御に必須の役割を担うB細胞特異的転写因子群の遺伝子発現量を調べた。その結果、多くの転写因子の遺伝子発現量に大きな変化を認めた (Bach2, 200; Bcl-6, 220; E2A, 150; EBF1, 150; Ikaros, 20; OBF-1, 50; Pax-5, 50; PU.1, 50; Xbp-1, 50: 野性株の発現量を100とした相対値)。とりわけ、B細胞の分化制御に必須の転写因子IRF-4 (~5) およびBlimp-1(not detected)の転写量が顕著に低下していることを見いだした。Ectopic expression実験の結果、IRF-4の過剰発現によってBlimp-1の発現も劇的に上昇した一方、Blimp-1の過剰発現はIRF-4の遺伝子発現に影響を及ぼさなかった。この結果から、GCN5欠損細胞でのBlimp-1発現低下はIRF-4発現低下によって二次的にもたらされた可能性が示唆された。次に、ChIPアッセイを行い、GCN5がIRF-4遺伝子の5'-flanking regionに結合すること、周辺ヒストンのH3K9残基のアセチル化亢進に関与することを明らかにした。以上の結果から、GCN5がIRF-4の転写調節領域付近のアセチル化を亢進することによりIRF-4遺伝子の発現を、IRF-4はBlimp-1の発現をそれぞれup-regulateすることが明らかとなった。</p> <p>また、血液凝固因子XIIIが胎児特異的なアポトーシス制御機構に関与していることを発見した。</p>	