

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22370063

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Live cell imaging of histone methylation and inactive X chromosome dynamics

研究代表者

木村 宏 (Kimura, Hiroshi)

大阪大学・生命機能研究科・准教授

研究者番号：30241392

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円、(間接経費) 4,290,000円

研究成果の概要(和文)：不活性X染色体動態を生細胞で観察するため、二つのヒストン修飾動態可視化系を確立した。一つは、蛍光標識抗原結合断片(Fab)の導入による可視化系である。この系を利用することで、トリメチル化ヒストンH3K27を指標に不活性X染色体の細胞周期における動態解析が可能になった。もうひとつはDNAにコードされる蛍光蛋白質融合一本鎖可変領域抗体による系であり、長時間や生体内観察が可能となる。今後、これらの系を用いて発生や分化に伴うエピジェネティクス修飾の変化を追跡することが出来ると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In order to visualize dynamics of inactive X chromosome, we developed two methods monitoring histone modifications in living cells. The first method uses fluorescently labeled antigen-binding fragment (Fab), which binds to endogenous modifications when loaded into living cells. Using this technique, we were able to track the behavior of inactive X chromosomes, where trimethylated histone H3K27me3 is enriched, during the cell cycle. The second method is a genetically encoded system using a single-chain variable fragment tagged with the green fluorescent protein. These methods will be useful to track epigenetic changes during development and differentiation.

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・分子生物学

キーワード：染色体動態 エピジェネティクス制御 クロマチン ヒストン修飾 生細胞イメージング 生体イメージング 転写制御

1. 研究開始当初の背景

(1) 真核生物の細胞核中の DNA は、クロマチンの基本単位であるヌクレオソーム構造 (146~147 塩基対の DNA が、H2A、H2B、H3、H4、各 2 分子ずつからなるヒストン 8 量体を取り巻いた構造) をとって存在している。ヒストン分子の修飾は、リジン残基 (K) のメチル化、アセチル化、ユビキチン化、アルギニン残基 (R) のメチル化、セリン残基 (S) のリン酸化など多岐にわたっており、遺伝子発現制御、DNA 修復、染色体凝縮などに重要な役割を果たしていることが分かってきている。特に、ヒストン H3 のメチル化は、DNA のメチル化と共にエピジェネティックな遺伝子発現制御において中心的な機能を持つことが明らかになってきた。細胞の分化や刺激に応答したヒストン修飾のダイナミックな変化は、免疫染色や ChIP (chromatin immunoprecipitation; クロマチン免疫沈降) などにより解析されており、そのゲノムワイドな動態も ChIP-chip や ChIP-seq などの網羅的方法で明らかになりつつある (Wang et al., Curr Opin Genet Dev 19: 127, 2009)。しかしながら、個々の細胞レベルにおけるヒストン修飾の時空間動態はほとんど解明されていない。

(2) 研究代表者は、これまでにヒストン修飾特異的モノクローナル抗体から抗原結合断片 (Fab) を調製し、蛍光標識したのち細胞に導入することで、リン酸化ヒストン H3 Ser10 (H3S10ph) の動態を可視化することに成功している。生細胞内で、蛍光標識 Fab は H3S10ph を認識し、細胞周期の進行に伴うリン酸化のダイナミクスを検出することができた。この蛍光標識 Fab による生細胞イメージングは、細胞周期の進行にはほとんど影響を及ぼさず、少なくとも 2 回の細胞分裂が顕微鏡下で観察された。そこで、本研究では、特異的抗体を用いたヒストン修飾可視化系を確立し、ヒストン H3 Lys27 のトリメチル化 (H3K27me3) などを指標にすることで、不活性化 X 染色体の動態を明らかにできると考えた。並行して、蛍光標識 Fab の導入の代わりに、GFP 融合 Fab を発現する DNA コンストラクトを作製し、持続的な発現による Fab 蛋白質の可視化系の開発を行うことで、個体レベルで長時間に渡るヒストン修飾動態の観察を行うことが出来ると考えた。

2. 研究の目的

(1) 蛍光標識 Fab を用いて、生きた細胞内でエピジェネティックなヒストン修飾を検出する系を確立する (図 1A)。そのために、Fab の細胞への導入法や蛍光色素の検討を行う。

(2) GFP 融合抗体の細胞内発現による可視

化系を構築する (図 1B)。ヒストン修飾特異的抗体を産生するハイブリドーマから可変領域をコードする cDNA をクローニングし、GFP 融合抗体の発現系を構築する。

(3) 不活性化 X 染色体の動態を生きた細胞で明らかにする。蛍光標識 Fab もしくは GFP 融合抗体の発現系により、生細胞内で不活性化 X 染色体の動態を可視化し、細胞周期動態を解明する。

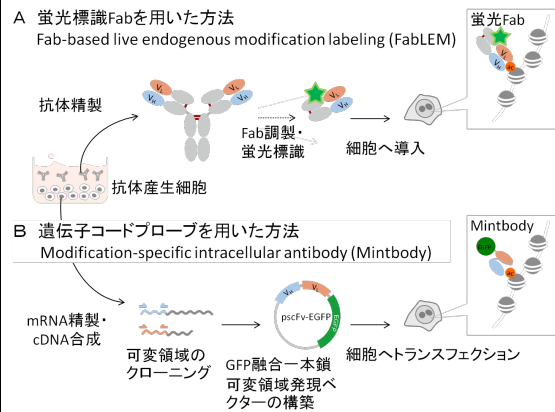


図 1. 生細胞内ヒストン修飾可視化法

3. 研究の方法

(1) 蛍光標識 Fab によるヒストン修飾の生細胞可視化

蛍光標識 Fab の導入や蛍光色素などの条件検討には HeLa 細胞を用いた。蛋白質導入試薬としては、JBS Protein Transduction kit (Jena Bioscience)、ImmunoCellin Antibody Delivery Reagent (BioCellChallenge)、Ab-DeliverIN (OZ Biosciences) 等を用い、それぞれの推奨プロトコルに従った。また、蛍光色素としては、Cy3 (GE Healthcare)、Chromeo546 (Active Motif)、HiLyte555 (同仁化学)、CF555 (Biotium)、BODIPY-TMR (Invitrogen) 等の N-Hydroxysuccinimidyl ester 誘導体を用いて、Fab のリジン残基のアミノ基とカップリングを行った。

(2) GFP 融合抗体発現ベクターの作製

ヒストン修飾特異的抗体を産生するマウスハイブリドーマから RNA を調製し、cDNA 作製後に PCR により抗体重鎖および軽鎖の可変領域を増幅した。これらの PCR 産物をリンカー付加プライマーを用いた PCR により 1 本鎖に連結し、GFP と融合したコンストラクトを作製した。これら GFP 融合一本鎖可変領域抗体 (GFP-scFv) 発現ベクターを HeLa 細胞にトランスフェクションし、次の日に蛍光顕微鏡下で局在を観察した。また、クロマチン全体との局在性を比較する場合は、Hoechst33342 で生細胞の DNA を染色した。

(3) 新規ヒストン修飾抗体の作製

修飾ペプチドを用いた免疫とスクリーニング

グにより、ヒストン H4 の翻訳後修飾に対する抗体を作製した。これらの抗体の特異性の評価は、ELISA、ウェスタンブロットニング、免疫染色により行った。

(4) H3K9ac 特異的 GFP-scFv 抗体発現細胞株の樹立と脱アセチル化酵素阻害剤処理
H3K9ac 特異的 GFP-scFv 発現ベクターを U2OS 細胞にトランスフェクションし、G418 の存在下で培養することで安定発現株を選択した。この細胞株にヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (トリコスタチン A; TSA) を様々な濃度 (0-100 nM) で添加し、H3K9ac-GFP-scFv のクロマチン結合性と細胞内局在を FRAP (fluorescence recovery after photobleaching) 等で解析した。

(5) 不活性 X 染色体動態の解析
ヒト線維芽細胞 IMR90 やテロメラーゼで不活化されたヒト偽二倍体細胞 hTERT-RPE1 等に Alexa488 標識 H3K27me3 特異的 Fab と Cy3 標識 PCNA (proliferating cell nuclear antigen) を導入し、蛍光顕微鏡下でタイムラプス観察を行った。

4. 研究成果

(1) 蛍光標識 Fab の細胞への導入の最適化
蛋白質の細胞への導入は、マイクロインジェクションやエレクトロポレーション、ビーズローディングなどの物理的方法に加え、脂質やポリアルギニンペプチドを利用した導入試薬なども市販されている。そこで、各種方法で蛍光標識 Fab を導入し、その効率や毒性などを比較した。その結果、試薬による方法に比べて、物理的方法がより効率的に導入できることが分かった。特に、接着性の高い細胞に関しては、ビーズローディング法が最も簡便であり、比較的多くの細胞に短時間で導入できた。また、浮遊細胞にはエレクトロポレーションも有効であったが、比較的高濃度の蛍光標識 Fab が必要であった。これらの結果から、通常の導入にはビーズローディング法を用いることとした。

(2) 蛍光色素の選択

異なるヒストン修飾を同時に可視化するため、様々な波長・化学特性を持つ蛍光色素について、生細胞観察における適性(光安定性、Fab の標的への結合活性、Fab の細胞内安定性)を解析した(図2)。緑色の蛍光色素では、Alexa488 が光安定性に優れており、Fab の活性や安定性にもほとんど影響を及ぼさなかった。一方、赤色蛍光色素の多くは Fab の活性を低下させたほか、細胞質での凝集体も顕著にみられた。その中では、Cy3 が最も Fab の活性に影響を与えず、また光安定性も優れていた(図2)。赤外領域の色素では、Cy5 が最も生細胞観察に適していた(Cy3 と同程度)が、他の波長の色素と比べ著しい退

色がみられた。現時点での最適な色素の組み合わせは、Alexa488 (488 nm 励起)、Cy3 (543 nm 励起)、Cy5 (633 nm 励起)であると結論づけられた。

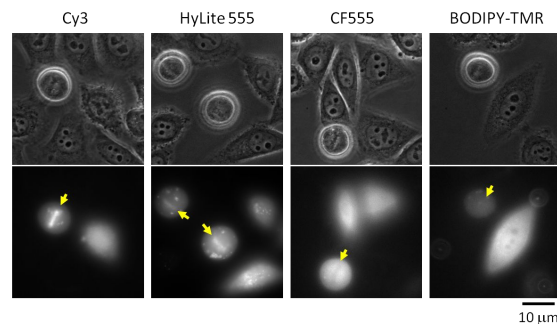


図2. 蛍光色素の検討

H3S28リン酸化特異的Fabを様々な蛍光色素で標識し、HeLa細胞へ導入した。H3S28はM期の凝縮した染色体(矢印)に見られるため、蛍光標識Fabは染色体に濃縮されると期待できる。この例では、CF555とBODIPY-TMRは染色体への濃縮が見られなかった。Cy3とHyLite555は染色体への濃縮が見られたが、HyLite555は細胞質に凝集体が見られた。従って、Cy3による標識が最も適していると考えられた。

(3) 新規ヒストン修飾抗体の作製

ヒストン H4 のメチル化とアセチル化修飾に特異的なモノクローナル抗体を作製し、蛍光免疫染色や蛍光標識 Fab を用いた生細胞イメージングを行った。特に、アセチル化 H4K5 (H4K5ac) は、新規にアセプリしたクロマチンに見られ、細胞周期の解析に役立つと考えられた。

(4) GFP 融合抗体発現系の開発

GFP-scFv の発現によるヒストン修飾の長期的な観察系の開発を推進した。10 種類以上のヒストン修飾抗体をコードする遺伝子から可変領域をクローニングし、蛍光蛋白質との融合蛋白質として培養細胞内での発現を試みたところ、2 種類の抗体に関して細胞内で安定に機能する抗体可変領域の発現に成功した。特に、アセチル化ヒストン H3 リジン 9 (H3K9ac) 特異的 GFP-scFv の安定発現細胞株を構築し、解析を行った。H3K9ac-GFP-scFv は、生細胞内でユークロマチン領域に局在し(図3) H3K9ac が活性クロマチン領域に存在するというこれまでの知見と一致した。

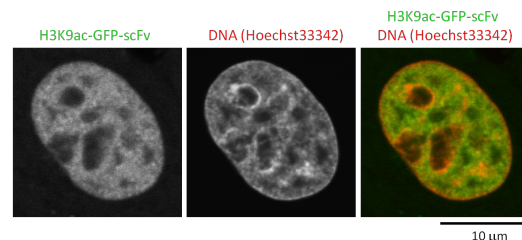


図3. H3K9ac-GFP-scFvの核内局在

H3K9ac-GFP-scFvはDNAが濃く染まるヘテロクロマチンではなく、ユークロマチン部分に局在する

また、細胞をヒストン脱アセチル化酵素阻害剤で処理すると、ヒストンのアセチル化レベルの上昇に応じた H3K9ac-GFP-scFv の動態変化と核への局在化が見られた(図4)。

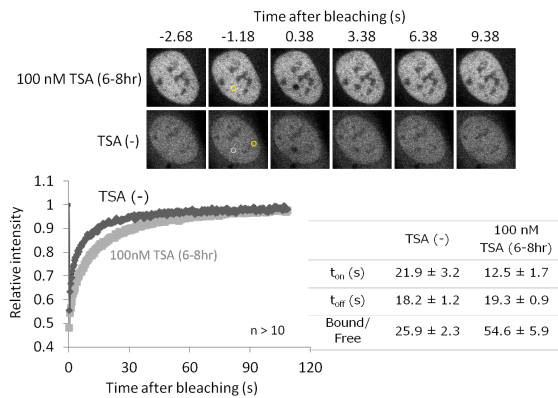


図4. FRAPによるH3K9ac-GFP-scFvの結合解析
ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(トリコスタチンA)の有無で、H3K9ac-GFP-scFvの動態を比較した結果、クロマチンへの結合に要する時間が短くなった。

これらの結果から、この Mintbody (modification-specific intracellular antibody)と名付けた GFP-scFv プロープにより生細胞の H3K9ac レベルが計測できることが明らかになった。

さらに、個体レベルで H3K9ac を可視化するために、H3K9ac-mintbody を発現するショウジョウバエとゼブラフィッシュの作成を行った。これらのトランスジェニック動物は、野生型と同様に生育し、生殖も可能であったことから、mintbody を用いた可視化系は、発生や分化、生殖を阻害しないことが明らかになった。また、ショウジョウバエ胚の発生の過程で、転写が開始する時期に H3K9ac のシグナルが顕著に上昇した。

(5) 不活性 X 染色体の動態

Alexa488 標識 H3K27me3 特異的 Fab と Cy3 標識 PCNA を女性由来ヒト細胞に導入し、細胞周期に伴う不活性 X 染色体の細胞核内動態を追跡した。固定された細胞標本を用いた報告では、不活性 X 染色体は S 期に核膜周辺から核小体近傍へダイナミックに移動することが示唆されていた。しかし、生細胞解析の結果、その細胞核内局在は DNA 複製の時期を含め細胞周期が進行してもダイナミックな変化は見られなかった (図 5)。従って、不活性化の維持に核小体との相互作用は必ずしも必要ではないことが明らかとなった。

さらに、複数の細胞種における不活性 X 染色体の細胞核内局在と複製時期を解析した結果、ヒト細胞では不活性 X 染色体は S 期の終了直前に細胞核内局在を変化させずに複製することが明らかになった。また、複製後には H3K27me3 レベルが低下することを示唆する知見が得られたため、免疫染色などを用いて H3K27me3 や H3K9me2 の細胞周期に伴う変動を解析した。その結果、不活性 X 染色体に限らず、核全体の H3K27me3 レベルが S 期に低下することが明らかになった。

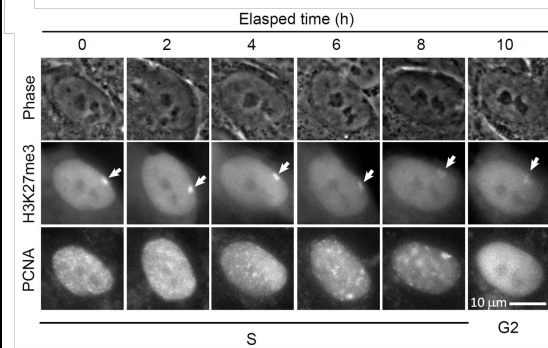


図5. H3K27me3を指標とした不活性X染色体の動態
hTERT-RPE1細胞にAlexa488標識H3K27me3とCy3標識PCNAを導入し、タイムラプス観察を行った。H3K27me3が濃縮される不活性X染色体(矢印)は、細胞周期を通して核膜周辺に局在し、核内でダイナミックな移動は見られなかった。

(6) 今後の展望

本研究により、ヒストン修飾動態の生細胞可視化のための二つの系が確立できた (図 1)。一つは、蛍光標識 Fab の導入による可視化系であり、この系では蛍光標識 Fab を細胞に導入することで簡便にヒストン修飾が観察可能である。この方法は、Fab-based Live Endogenous Modification Labeling (FabLEM) と名付けた (図 1A)。もうひとつは DNA にコードされる scFv-GFP による系であり、長時間や生体内観察が可能となる。この scFv-GFP プロープは、Modification-specific intracellular antibody (Mintbody) と名付けた (図 1B)。今後、これらの系を用いて発生や分化に伴うエピジェネティクス修飾の変化を追跡することが出来ると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計34件)

Sato Y, Mukai M, Ueda J, Muraki M, Stasevich TJ, Horikoshi N, Kujirai T, Kita H, Kimura T, Hira S, Okada Y, Hayashi-Takanaka Y, Obuse C, Kurumizaka H, Kawahara A, Yamagata K, Nozaki N, and Kimura H. (2013). Genetically encoded system to track histone modification in vivo. *Sci Rep*, 査読有, 3, 2436.

DOI: 10.1038/srep02436

Kimura H. (2013). Histone modification for human epigenome analysis. *J Hum Genet*, 査読有, 58, 439-445.

DOI: 10.1038/jhg.2013.66

Shang WH, Hori T, Martins NM, Toyoda A, Misu S, Monma N, Hiratani I, Maeshima K, Ikeo K, Fujiyama A, Kimura H, Earnshaw WC, and Fukagawa T. (2013). Chromosome engineering allows the efficient isolation of vertebrate

- neocentromeres. *Dev Cell*, 査読有, 24, 635-648.
DOI: 10.1016/j.devcel.2013.02.009
- Nozawa RS, Nagao K, Igami K, Shibata S, Shirai N, Nozaki N, Sado T, Kimura H, and Obuse C. (2013). Human inactive X chromosome is compacted through a PRC2-independent SMCHD1-HBiX1 pathway. *Nat Struct Mol Biol*, 査読有, 20, 566-573.
DOI: 10.1038/nsmb.2532
- Osakabe A, Tachiwana H, Takaku M, Hori T, Obuse C, Kimura H, Fukagawa T, and Kurumizaka H. (2013). Vertebrate Spt2 is a novel nucleolar histone chaperone that assists in ribosomal DNA transcription. *J Cell Sci*, 査読有, 126, 1323-1332.
DOI: 10.1242/jcs.112623
- Tachiwana H, Yuta M, Shono N, Ohzeki J-i, Osakabe A, Otake K, Larionov V, Earnshaw WC, Kimura H, Masumoto H, and Kurumizaka H. (2013). Nap1 regulates proper CENP-B binding to nucleosomes. *Nucleic Acids Res*, 査読有,
DOI: 10.1093/nar/gks1464
- Ideno H, Shimada A, Imaizumi K, Kimura H, Abe M, Nakashima K, and *Nifuji A. (2013). Predominant expression of H3K9 methyltransferases in prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes during mouse growth plate cartilage development. *Gene Expr Pat*, 査読有, 13, 84-90.
DOI: 10.1016/j.gep.2013.01.002
- Deguchi K, Nagamatsu G, Miyachi H, Kato Y, Morita S, Kimura H, Kitano S, Hatada I, Saga Y, Tachibana M, and Shinkai Y. (2013). Posttranscriptional regulation of histone lysine methyltransferase GLP in embryonic male germ cell. *Biol Reprod*, 査読有, 88,36.
DOI: 10.1095/biolreprod.112.103572
- Mishima Y, Watanabe M, Kawakami T, Jayasinghe CD, Otani J, Kikugawa Y, Shirakawa M, Kimura H, Nishimura O, Aimoto S, Tajima S, and *Suetake I. (2013). Hinge and chromoshadow of HP1 participate in recognition of K9 methylated histone H3 in nucleosomes. *J Mol Biol*, 査読有, 425, 54-70.
DOI: 10.1016/j.jmb.2012.10.018
- Eberhart A, Kimura H, Leonhardt H, Joffe B, and Solovei I. (2012). Reliable detection of epigenetic histone marks and nuclear proteins in tissue cryosections. *Chromosome Res*, 査読有, 20, 849-858.
DOI: 10.1007/s10577-012-9318-8
- Kubiura M, Okano M, Kimura H, Kawamura F, and Tada M. (2012). Chromosome-wide regulation of euchromatin-specific 5mC to 5hmC conversion in mouse ES cells and female human somatic cells. *Chromosome Res*, 査読有, 20, 837-848.
DOI: 10.1007/s10577-012-9317-9
- Vielle A, Lang J, Dong Y, Ercan S, Kotwaliwale C, Rechtsteiner A, Appert A, Chen QB, Dose A, Egelhofer T, Kimura H, Stempor P, Dernburg A, Lieb JD, Strome S, and Ahringer J. (2012). H4K20me1 contributes to downregulation of X-linked genes for *C. elegans* dosage compensation. *PLoS Genet*, 査読有, 8, e1002933.
DOI: 10.1371/journal.pgen.1002933
- Karmodiya K, Krebs AR, Oulad-Abdelghani M, Kimura H, and Tora L. (2012). H3K9 and H3K14 acetylation co-occur at many gene regulatory elements, while H3K14ac marks a subset of inactive inducible promoters in mouse embryonic stem cells. *BMC Genomics*, 査読有, 13, 424.
DOI: 10.1186/1471-2164-13-424
- Sato K, Ishiai M, Toda K, Furukoshi S, Osakabe A, Tachiwana H, Takizawa Y, Kagawa W, Kitao H, Dohmae N, Obuse C, Kimura H, Takata M, and Kurumizaka H. (2012). Histone chaperone activity of Fanconi anemia proteins, FANCD2 and FANCI, is required for DNA crosslink repair. *EMBO J*, 査読有, 31, 3524-3536.
DOI: 10.1038/emboj.2012.197
- Chandra T, Kirschner K, Thuret JY, Pope BD, Ryba T, Newman S, Ahmed K, Samarajiwa SA, Salama R, Carroll T, Stark R, Janky R, Narita M, Xue L, Chicas A, Nunez S, Janknecht R, Hayashi-Takanaka Y, Wilson MD, Marshall A, Odom DT, Babu MM, Bazett-Jones DP, Tavaré S, Edwards PA, Lowe SW, Kimura H, Gilbert DM, and Narita M. (2012). Independence of repressive histone marks and chromatin compaction during senescent heterochromatic layer formation. *Mol Cell*, 査読有, 47, 203-214.
DOI: 10.1016/j.molcel.2012.06.010
- Ohzeki J-i, Bergmann JH, Kouprina N, Noskov VN, Nakano M, Kimura H, Earnshaw WC, Larionov V, and Masumoto H. (2012). Breaking the HAC Barrier: Histone H3K9 acetyl/methyl balance regulates CENP-A assembly. *EMBO J*, 査読有, 31, 2391-2402.
DOI: 10.1038/emboj.2012.82
- Ushijima Y, Inoue YH, Konishi T, Kitazawa D, Yoshida H, Shimaji K,

Kimura H, and Yamaguchi M. (2012). Roles of histone H3K9 methyltransferases during Drosophila spermatogenesis. *Chromosome Res*, 査読有, 20, 319-331.
DOI: 10.1007/s10577-012-9276-1

Yamagata K, Iwamoto D, Terashita Y, Li C, Wakayama S, Hayashi-Takanaka Y, Kimura H, Saeki K, and Wakayama T. (2012). Fluorescence cell imaging and manipulation using conventional halogen lamp microscopy. *PLoS ONE*, 査読有, 7, e31638.
DOI: 10.1371/journal.pone.0031638

Hayashi-Takanaka Y, Yamagata K, Wakayama T, Stasevich TJ, Kainuma T, Tsurimoto T, Tachibana M, Shinkai Y, Kurumizaka H, Nozaki N, and Kimura H. Tracking epigenetic histone modifications in single cells using Fab-based live endogenous modification labeling. *Nucleic Acids Res*, 査読有, 39, 6475-6488.
DOI: 10.1093/nar/gkr343

〔学会発表〕(計 4 件)

木村 宏 . ヒストン翻訳後修飾の生細胞動態可視化プローブの開発 . 第 85 回日本生化学会大会・シンポジウム「ヒストンの多様性とクロマチン機能制御機構」(2012 年 12 月 14-16 日、福岡)(招待講演)

木村 宏 . ヒストン修飾動態制御の単一細胞解析 . 第 35 回日本分子生物学会年会ワークショップ「細胞核構造体によるエピゲノム制御機構」(2012 年 12 月 11-14 日、福岡)(招待講演)

Hiroshi Kimura. Dynamic regulation of epigenetic modifications in living cells. The 2nd International Workshop on Structural Epigenomics (October 10, 2012, Yokohama, Japan) (招待講演)

Hiroshi Kimura. Small molecule screening for epigenetic modulators. JSPS UK/Japan Collaborative Symposium “ Interdisciplinary approaches for the study of senescence ” (February 9-10, 2012, Cambridge, UK) (招待講演)

Hiroshi Kimura. Monitoring epigenetic modifications in living cells . 第 34 回日本分子生物学会年会ワークショップ「染色体における遺伝情報の発現と維持のメカニズム」(2011 年 12 月 13-16 日、横浜)(招待講演)

木村 宏 . ヒストン H3 のメチル化とアセチル化の生細胞ダイナミクス . 第 84 回日本生化学会大会シンポジウム「クロマチンダイナミクスによるエピジェネティクスの分子機構」(2011 年 9 月 21-24

日、京都)(招待講演)

木村 宏 . 蛋白質翻訳後修飾の生細胞イメージング . 第 11 回日本蛋白質科学会年会ワークショップ「タンパク質修飾のイメージング」(2011 年 5 月 7-9 日、吹田)(招待講演)

Hiroshi Kimura. Visualizing histone modification dynamics in living cells. International Symposium on the Physicochemical Field for Genetic Activities (January 24-26, 2011, Awaji, Japan) (招待講演)

Hiroshi Kimura. Live cell imaging of epigenetic histone modifications , BMB2010・シンポジウム, 神戸 2010 (招待講演)

木村 宏 . エピジェネティック制御に関わるヒストン修飾の生細胞イメージング . 日本遺伝学会第 82 回大会シンポジウム「多様な生命現象におけるエピゲノム制御」(2010 年 9 月 20-23 日、札幌) (招待講演)

Hiroshi Kimura. Visualization of epigenetic histone modifications in living cells. JSPS Sweden-Japan Joint Colloquium “ Epigenetics -new horizons in Japan and Scandinavia- ” (September 6, 2010, Stockholm, Sweden) (招待講演)

〔図書〕(計 1 件)

木村 宏, 林 陽子. 特異的モノクローナル抗体を用いたメチル化ヒストンダイナミクスの可視化. エピジェネティクスと疾患 (牛島俊和、塩田邦郎、田嶋正二、吉田 稔ノ編)(実験医学増刊)羊土社 2010. pp115-121. 分担執筆

〔その他〕

ホームページ

<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/labs/hirao-ka/kimura/index.html>

<http://www.dma.jim.osaka-u.ac.jp/view?l=ja&u=7721>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

木村 宏 (KIMURA HIROSHI)
大阪大学・生命機能研究科・准教授
研究者番号 : 30241392

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし