

鈴木 淳史

九州大学 生体防御医学研究所・准教授

肝細胞誘導におけるダイレクトリプログラミング機構の解明とその応用

§1. 研究実施体制

(1)「鈴木」グループ(九州大学)

① 研究代表者：鈴木 淳史（九州大学 生体防御医学研究所、准教授）

② 研究項目

- ・ iHep 誘導因子のゲノム上結合位置の同定
- ・ iHep 誘導因子のエピゲノム機能解析
- ・ ヒト iHep 細胞の作製と、エピゲノムの知見に基づく新しい iHep 細胞作製法の開発

(2)「大川」グループ(九州大学)

① 主たる共同研究者：大川 恭行（九州大学 医学研究院、准教授）

② 研究項目

- ・ 次世代シーケンサーによる解析
- ・ モノクローナル抗体の作製

(3)「長崎」グループ(東京大学)

① 主たる共同研究者：長崎 正朗（東京大学 医科学研究所、准教授）

② 研究項目

- ・ ゲノムデータ解析プラットフォームのスーパーコンピュータ上での運用・開発
- ・ 大規模ゲノム情報解析

§ 2. 研究実施内容

本研究では、最近明らかになった皮膚細胞から肝細胞への直接的な運命転換(ダイレクトリプロ

グラミング)をエピゲノム情報の再構成として捉え、細胞のエピゲノム情報に立脚した細胞運命転換の制御メカニズムを明らかにする。そして、得られる結果から、細胞運命を規定する特定因子の働きとエピゲノム情報の再構成を繋ぐ新原理の発見や、ヒト皮膚細胞からの肝細胞誘導とエピゲノム情報の人為的操作に基づく革新的な治療・検査技術の開発を目指す。

iHep 細胞の作製には、Hnf4 α と Foxa (Foxa1、Foxa2、Foxa3 のいずれかひとつ)という転写因子が必要である。そこで、それら転写因子のゲノム上結合位置を同定するために必要なiHep細胞及びモノクローナル抗体を複数作製した(一部作製中)。また、トランスクリプトーム解析等を行うために必要な iHep 細胞も複数作製した(一部作製中)。iHep 誘導因子によるヒストン修飾の解析では、*in silico*解析により関連性が高いことが推定されるヒストン修飾候補の絞り込みを進めている。ヒトiHep細胞の作製に向けた研究では、複数の肝細胞分化誘導因子候補の中から必要な因子の絞り込みを進行中である。

今後は、作製したiHep細胞とモノクローナル抗体を用いてChIP-seqを行い、iHep誘導因子の高精度ゲノム結合マップを作成していく。また、iHep細胞のトランスクリプトーム解析やクロマチンリモデリング、ヒストン修飾制御の解析などを行うことによって、iHep誘導因子のエピゲノム機能解析を進めていく。さらに、ヒトiHep細胞の作製を目指して研究を進めていく中で、研究成果の相互利用により、エピゲノムの知見に基づく新しいiHep細胞作製法の開発に挑戦する。