

「生命動態の理解と制御のための基盤技術の創出」  
平成 24 年度採択研究代表者

H28 年度  
実績報告書

洪 実

慶應義塾大学医学部  
教授

動的遺伝子ネットワークの多次元構造解析による  
高精度な細胞分化制御技術の開発

## § 1. 研究実施体制

### (1)「洪」グループ

- ① 研究代表者: 洪 実 (慶應義塾大学医学部坂口記念システム医学講座、教授)
- ② 研究項目
  - ・転写調節因子導入ヒト ES 細胞株の樹立、培養、トランスクリプトーム解析、
  - ・遺伝子発現調節ネットワークの数理学的解析

### (2)「阿久津」グループ

- ① 主たる共同研究者: 阿久津 英憲 (国立成育医療研究センター生殖・細胞医療研究部、部長)
- ② 研究項目
  - ・ヒト ES 細胞培養のクオリティコントロール

### (3)「小原」グループ

- ① 主たる共同研究者: 小原 収 (かずさ DNA 研究所、副所長)
- ② 研究項目
  - ・ヒト転写因子遺伝子クローンの調製
  - ・次世代シーケンサーによる遺伝子発現解析
  - ・定量遺伝子発現解析法の開発

(4)「的場」グループ

- ① 主たる共同研究者: 的場 亮 (株式会社 DNA チップ研究所、代表取締役社長)
- ② 研究項目
  - ・遺伝子発現解析

(5)「西村」グループ

- ① 主たる共同研究者: 西村 邦裕 (株式会社テンクー、代表取締役社長)
- ② 研究項目
  - ・データベースサイト構築、RNA-Seq のデータ解析
  - ・遺伝子発現調節ネットワークの数理解析

(6)「古澤」グループ

- ① 主たる共同研究者: 古澤 力 (理化学研究所 多階層生命動態研究チーム生命システム研究センター、チームリーダー)
- ② 研究項目
  - ・遺伝子発現調節ネットワークの数理解析

(7)「木立」グループ

- ① 主たる共同研究者: 木立 尚孝 (東京大学大学院新領域創成科学研究科 メディカル情報生命専攻 情報生命科学群、准教授)
- ② 研究項目
  - ・遺伝子発現調節ネットワークの数理解析

(8)「松本」グループ

- ① 主たる共同研究者: 松本 拓高 (理化学研究所 情報基盤センター バイオインフォマティクス研究開発ユニット、研究員)
- ② 研究項目
  - ・遺伝子発現調節ネットワークの数理解析

## § 2. 研究実施の概要

本 CREST プロジェクトでは、ヒトの細胞における遺伝子発現調節ネットワークの構造及びその動態の解明を目的としている。ヒト胚性幹 (Embryonic Stem; ES) 細胞をプラットフォームにして、多種類の転写因子 (Transcription factor; TF) 遺伝子を、1つずつ個別に発現誘導した時の細胞内の全遺伝子の転写産物量の変化を網羅的に観測することで、遺伝子発現調節ネットワークの構造と動態の解明が最終目標である。

- (1) 小原グループより供与され、当該研究テーマ用のベクターに組み込んだヒト転写因子遺伝子を、成育医療センター阿久津より供与されたヒト ES 細胞株に組み込み、株として樹立した (小原グループ、阿久津グループ、洪グループ)。
  - (2) 薬剤による遺伝子発現誘導可能なヒト細胞株は、実際に薬剤によって遺伝子発現誘導を行い、遺伝子発現誘導後に細胞より RNA を採取した (洪グループ)。
  - (3) 遺伝子発現解析のために、採取した RNA から塩基配列決定のためにライブラリーを作成した (的場グループ)。
  - (4) 全遺伝子の転写産物量を網羅的に測定した (小原グループ)。
  - (5) RNA シークエンシングにより得られた転写産物量の変化は、ヒト遺伝子発現調節ネットワークの構造を明らかにするための情報学解析、数理解析を行っている (洪グループ、西村グループ)。
- 平成 28 年度末までに、RNA シークエンシング、マイクロアレイによる解析を合計し約 450 転写因子分の遺伝子発現パターンの解析が終了した。これらのデータを用いて数理解析を行ったところ、遺伝子発現調節ネットワークの静的構造が明らかになった。平成 28 年度は、時系列データを用いた遺伝子発現調節ネットワークの動態を明らかにするために、分子バーコーディング法による遺伝子発現解析のための技術開発を行った。平成 29 年度は、平成 28 年度に開発した分子バーコーディング法による遺伝子発現量解析技術を用いて実際のサンプルを解析し、これまで約 450 遺伝子分について行ってきた RNA-Seq 法による全 mRNA のトランスクリプトーム解析と合わせて解析することで、遺伝子発現調節ネットワークの動態を明らかにする。

Akiyama T et al., Transient ectopic expression of the histone demethylase JMJD3 accelerates the differentiation of human pluripotent stem cells. *Development*. 2016 Oct 15;143(20):3674-3685.

Goparaju SK et al., Rapid differentiation of human pluripotent stem cells into functional neurons by mRNAs encoding transcription factors. *Sci Rep*. 2017 Feb 13;7:42367. doi: 10.1038/srep42367.

Akiyama T et al., Epigenetic Manipulation Facilitates the Generation of Skeletal Muscle Cells from Pluripotent Stem Cells. *Stem Cells Int*. 2017;2017:7215010. doi: 10.1155/2017/7215010. Epub 2017 Apr 9. Review.