

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

(2)「長崎」グループ(東北大学)

① 主たる共同研究者: 長崎 正朗 (東北大学 東北メディカル・メガバンク、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

(文中に番号がある場合は(3-1)に対応する)

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作製し、かつ、トランスクリプトーム解析等を行うために必要な iHep 細胞も作製した。続いて、先行実験として、iHep 細胞のひとつを用いて ChIP-seq 解析等を行ったところ、研究計画に見合った良好なデータを得ることができた。また、iHep 細胞のエピゲノム解析においても、良好で興味深いデータを得つつある。現在、集められたデータの大規模解析を行い、さらに多くの情報を抽出できるように研究を進めている。以上のように、解析のプラットフォームを構築できたことから、今後は、作製した複数種の iHep 細胞を用いて同様の解析を進めて行く。また、これまでに得られた情報を基盤として応用することで、ヒト iHep 細胞の作製を含め、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も挑戦する。

§3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

● 論文詳細情報

1. Sayaka Sekiya and Atsushi Suzuki, “Intrahepatic cholangiocarcinoma can arise from Notch-mediated conversion of hepatocytes”, J Clin Invest, Vol. 122, No. 11, pp.3914–3918, 2012 (DOI:10.1172/JCI63065)
2. Kazumitsu Maehara, Jun Odawara, Akihito Harada, Tomohiko Yoshimi, Koji Nagao, Chikashi Obuse, Koichi Akashi, Taro Tachibana, Toshio Sakata, Yasuyuki Ohkawa, “A co-localization model of paired ChIP-seq data using a large ENCODE data set enables comparison of multiple samples”, Nucleic Acids Res, Vol. 41, No. 1, pp.54–62, 2013 (DOI:10.1093/nar/gks1010)
3. Akihito Harada, Seiji Okada, Daijiro Konno, Jun Odawara, Tomohiko Yoshimi, Yoshimura, Hiromi Kumamaru, Hirokazu Saiwai, Toshiaki Tsubota, Hitoshi Kurumizaka, Koichi Akashi, Taro Tachibana, Anthony N. Imbalzano, Yasuyuki

- Ohkawa, “Chd2 interacts with H3.3 to determine myogenic cell fate”, *EMBO J*, Vol. 31, No. 13, pp.2994–3007, 2012 (DOI:10.1038/emboj.2012.136)
4. Hiromi Kumamaru, Yasuyuki Ohkawa, Hirokazu Saiwai, Hisakata Yamada, Kensuke Kubota, Kazu Kobayakawa, Koichi Akashi, Hideyuki Okano, Yukihide Iwamoto, Seiji Okada, “Direct isolation and RNA-seq reveal environment-dependent properties of engrafted neural stem/progenitor cells”, *Nat Commun*, Vol. 3, No. 1140, 2012 (DOI:10.1038/ncomms2132)
 5. Masao Nagasaki, André Fujita, Yayoi Sekiya, Ayumu Saito, Emi Ikeda, Chen Li, Satoru Miyano, “XiP: a computational environment to create, extend, and share workflows”, *Bioinformatics*, Vol. 29, No. 1, pp.137–139, 2013 (DOI: 10.1093/BIOINFORMAICS/BTS630)