

「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」  
平成 24 年度採択研究代表者

H25 年度  
実績報告

佐々木 裕之

九州大学生体防御医学研究所  
教授

生殖発生にかかわる細胞のエピゲノム解析基盤研究

## § 1. 研究実施体制

### (1) 佐々木グループ

- ① 研究代表者: 佐々木 裕之 (九州大学生体防御医学研究所、教授)
- ② 研究項目
  - ・IHEC プロトコルの実施
  - ・エピゲノム解析技術の開発と基盤研究
  - ・標準エピゲノムデータの活用

### (2) 有馬グループ

- ① 主たる共同研究者: 有馬 隆博 (東北大学大学院医学系研究科、教授)
- ② 研究項目
  - ・純化細胞の調製
  - ・IHEC プロトコルの実施
  - ・標準エピゲノムデータの活用

### (3) 秦グループ

- ① 主たる共同研究者: 秦 健一郎 ((独)国立成育医療研究センター研究所、部長)
- ② 研究項目
  - ・純化細胞の調製
  - ・IHEC プロトコルの実施
  - ・エピゲノム解析技術の開発と基盤研究
  - ・標準エピゲノムデータの活用

(4) 須山グループ

① 主たる共同研究者（九州大学生体防御医学研究所、教授）

② 研究項目

- ・IHEC プロトコルの実施
- ・標準エピゲノムデータの活用

## § 2. 研究実施の概要

私たちの研究は、子孫を生み出す「生殖と発生」で重要な胎盤および子宮に着目し、これらの器官に存在する主要な細胞の正常なエピゲノムを明らかにして、国際ヒトゲノムコンソーシアム (IHEC) に貢献することを目的としています。エピゲノムは遺伝情報の化学修飾の総称で、これが遺伝情報と環境情報を統合して遺伝子の働きを調節します。胎盤や子宮内膜のエピゲノムに異常があると、妊娠高血圧症候群、全胎状奇胎、子宮内膜症 (異所性子宮内膜) などの病気になると考えられます。そこで私たちは国際協調事業である IHEC に参加し、胎盤や子宮内膜の主要な細胞の正常なエピゲノム (標準エピゲノムと呼びます) を決定することで、これらの病気の解明に貢献することを目指しています。また、そのために必要な技術を開発し、病気由来のサンプルのエピゲノム解析に先鞭をつけます。

そこで九州大学、東北大学、国立成育医療センターのグループがチームを組み、必要な機器の整備と倫理審査委員会の承認等の準備を行なったのち、胎盤の細胞性栄養膜細胞および合胞体栄養膜細胞、子宮内膜の間質細胞および上皮細胞の純化・調製を開始しました。これまでに、細胞性栄養膜細胞と子宮内膜間質細胞を一検体から1,000万個以上、90%以上の高純度で分離し、安定に供給することが可能になりました。合胞体栄養膜細胞や子宮内膜上皮細胞は、従来の手法では回収率が悪いため、パーコールを用いた遠心分離法や腺管構造を利用した細胞分取法の検討を行っており、多検体から採取した細胞の蓄積も実施しつつあります。また、標準的なエピゲノム解析プロトコルを入手し、培養線維芽細胞 IMR90 を対象とした予備実験を行ない、信頼度の高い結果が得られることを確認しました。さらに、高純度の細胞が得られている細胞性栄養膜細胞 (妊娠初期の胎盤由来) の解析を行ない、再現性の高い標準エピゲノムデータを得ることができています。現在、詳しい解析を行っているところで、今後も純化・調製が完了した細胞から順次標準エピゲノムデータの取得と解析を行なっていく予定です。

一方、技術面では、今後のエピゲノムデータ解析の基盤となるトランスクリプトーム解析と比較ゲノム解析のためのプログラム群を独自に開発しました。また、ゲノム中の 5-ヒドロキシメチルシトシンを塩基配列レベルでマッピングする技術の開発に取り組んでいます。さらに、ゲノムの塩基配列がエピゲノムに及ぼす影響を知るため、正常子宮内膜または血液細胞を用いて DNA 多型データの取得を開始しました。将来的にエピゲノムデータと DNA 多型との相関を調べるための基盤的なリソースになると考えています。

今後は、対象細胞の純化・調製と標準エピゲノムデータの取得を進めるとともに、エピゲノム解析技術の開発・改善を推進し、これらが完了すれば、できるだけ早期に妊娠高血圧症候群などの病気由来のサンプルのエピゲノム解析に着手したいと考えています。

### § 3. 成果発表等

#### (3-1) 原著論文発表

##### 論文詳細情報(国際)

- 1 Suyama, M. “Mechanistic insights into mutually exclusive splicing in dynamin 1”, **Bioinformatics**, 29, 17, 2084-2087, 2013 (DOI: 10.1093/bioinformatics/btt368)
- 2 Migita, O., Maehara, K., Kamura, H., Miyakoshi, K., Tanaka, M., Morokuma, S., Fukushima, K., Shimamoto, T., Saito, S., Sago, H., Nishihama, K., Abe, K., Nakabayashi, K., Umezawa, A., Okamura, K., and Hata, K., “Compilation of copy number variants identified in phenotypically normal and parous Japanese women”, **J. Hum. Genet.** (in press)