

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

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、室長)
- ② 研究項目
  - ・ヒト ES 細胞株の提供、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(株式会社テクナー、代表取締役社長)

② 研究項目

- ・データベース・ウェブサイト構築、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
- ・遺伝子発現ネットワークのシミュレータの開発

## § 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、多種類の転写調節因子(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測定することで、遺伝子発現調節ネットワークの構造と動態の解明を目的としている。

(1)平成 25 年度は、平成 24 年度に開始したヒト TF 遺伝子の収集を継続した(洪グループ、小原グループ)。ヒト TF 遺伝子は、かずさ DNA 研究所、及び国内外の遺伝子バンク(RIKEN BRC、AIST 等)から分与、または購入した。

(2)収集した TF 遺伝子は、ヒト ES 細胞株(SEES3)において薬剤による発現誘導が可能なプラスミドベクターに搭載した(洪グループ)。

(3)平成 25 年度は、平成 24 年度に国立成育医療研究センターより入手した(阿久津博士)ヒト ES 細胞株に、薬剤による遺伝子発現誘導を可能にするヒト ES 細胞株を樹立した(洪グループ、阿久津グループ)。更に樹立したヒト ES 細胞株に、それぞれの TF 遺伝子を導入した ES 細胞株の樹立を開始した(洪グループ)。

(4)樹立した薬剤による TF 遺伝子発現誘導可能なヒト ES 細胞株(TF-hES)の一部は、実際に薬剤によって TF 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)。

(5)次世代シーケンサーによる全遺伝子発現解析のために、採取した RNA をシーケンス反応させた(的場グループ)。

(6)シーケンス反応後のサンプルを、次世代シーケンサーで処理し、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)。

(7)RNA シーケンシングにより得られた転写産物量は、インフォマティクス解析と数理解析をおこなうことで、ヒト遺伝子発現調節ネットワークの動態解明のための基礎データを順次作成中である(洪グループ、西村グループ)。

## § 3. 成果発表等

### (3-1) 原著論文発表

#### 論文詳細情報(国際)

1. Yamamizu K, Piao Y, Sharov AA, Zsiros V, Yu H, Nakazawa K, Schlessinger D, Ko MS. "Identification of Transcription Factors for Lineage-Specific ESC Differentiation." *Stem Cell Reports*. 1(6):545-59. 2013 (doi: 10.1016/j.stemcr.2013.10.006. eCollection 2013.)