

「人工多能性幹細胞（iPS 細胞）作製・制御等の医療基盤技術」
平成 22 年度採択研究代表者

H26 年度
実績報告書

吉田 稔

独立行政法人理化学研究所吉田化学遺伝学研究室
主任研究員

核エピゲノムとミトコンドリアゲノムの化学的制御とその応用

§ 1. 研究実施体制

(1)「吉田」グループ

① 研究代表者: 吉田 稔((独)理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室、主任研究員)

② 研究項目

- ・ エピゲノム・ミトコンドリアゲノム制御化合物探索
- ・ 活性化合物の作用機構解析と初期化メカニズム研究
- ・ 化合物による細胞初期化／再分化効率の評価

(2)「凌」グループ

① 主たる共同研究者: 凌 楓((独)理化学研究所 吉田化学遺伝学研究室、専任研究員)

② 研究項目

- ・ 安定ホモプラスミー化法の確立と分子機構解析
- ・ ホモプラスミー化法の確立と分子機構解析

(3)「後藤」グループ

① 主たる共同研究者: 後藤 雄一((独)国立精神・神経医療研究センター 神経研究所、部長)

② 研究項目

- ・ 患者由来細胞の初期化／再分化における mtDNA とミトコンドリアの機能解析
- ・ 化合物による細胞初期化／再分化効率の評価
- ・ 臨床応用に向けた新規治療法の基盤技術開発

§ 2. 研究実施の概要

細胞の初期化と分化のプロセスにおいて細胞系譜を決定づける階層的転写ネットワークの存在が示され、その制御においてヒストン修飾を中心とする核ゲノムのエピジェネティクスが重要な役割を果たすことが明らかになってきた。そのため、時空間的にヒストン修飾を制御する技術が求められている。また、核ゲノムの 10 倍以上高頻度で変異が蓄積する体細胞ミトコンドリアゲノムをどう初期化するかも大きな課題である。成人の体細胞から iPS 細胞を誘導し、細胞治療に応用する際には、ミトコンドリア DNA の変異が問題になる可能性があるからである。本研究は、新しい技術・評価系を用いて核のエピゲノムの修飾変化とミトコンドリアゲノムのホモプラスミー化を誘導する活性化化合物を同定し、それらを組み合わせることによって核ゲノムとミトコンドリアゲノムの初期化の効率を上げるとともに、再分化に関して高いポテンシャルを持ち、疾患治療研究に理想的な iPS 細胞を作出する技術の確立を目指している。

本年度は、それぞれの研究項目について以下のように研究を進めた。研究項目 1 (化合物によるエピゲノム制御と初期化・再分化誘導) については、核におけるエピゲノムを制御するヒストン修飾の中でも特に重要であると考えられているヒストンアセチル化およびメチル化、エピゲノム関連因子の修飾として重要な SUMO 化に着目し、それら阻害剤探索および、得られたヒット化合物の高次評価を行った。加えて、取得したエピジェネティクス制御化合物が初期化に与える影響を評価するためのアッセイ系を構築、改良した。ROS によって活性化されたローリングサークル型 DNA 複製の産物である単位長さの mtDNA が反復した head to tail 結合の線状多量体(コンカテマー)を検出するための定量系を構築し、これを用いて初めてヒト細胞においてホモプラスミー化の際にコンカテマーが形成されることを発見した。研究項目 3 (iPS 細胞によるミトコンドリア病発症機構の解明と新規治療法の開発) においては、ミトコンドリア機能異常により惹起された細胞恒常性維持機構の部分的破綻(エネルギー代謝機能の低下など)が細胞初期化過程に対する障壁となることを明らかにした。