

「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 23 年度採択研究代表者

H26 年度  
実績報告書

鈴木 淳史

九州大学 生体防御医学研究所  
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、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

- ・ クロマチン免疫沈降法によるゲノム断片の精製
- ・ 次世代シーケンサーによる解析

(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)

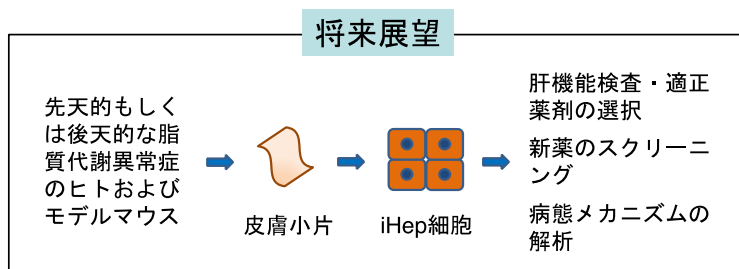
② 研究項目

- ・ 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. 研究実施の概要

本研究では、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  $\alpha$  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。これら転写因子のゲノム上への結合から生じるエピゲノム変化や遺伝子発現変化については、集められたデータの大規模解析を広く、深く進めることによって、良質なデータを得ることに成功している。一方、本研究では、マウスで得られた成果をヒトへ応用し、ヒト iHep 細胞の作製も進めている。しかしながら、そもそも iHep 細胞が肝細胞の代わりとして薬剤反応性試験に利用できるのか、iHep 細胞への誘導にはどのくらいの時間がかかるのかなど、将来の医療応用を見据えた上で疑問が残っていた。そこで本研究では、マウスの iHep 細胞を用いてこれらの疑問点に関する検証を行った。まず、前者について、iHep 細胞の脂質代謝に関する機能解析を行った。その結果、iHep 細胞は肝細胞と同様に中性脂肪の合成や蓄積と分泌が可能であり、既知の脂肪酸合成阻害薬にも反応できることが示された(文献 1)。したがって、iHep 細胞は、将来、脂肪性肝疾患の治療に有効な新規薬剤のスクリーニングや遺伝的脂質代謝異常症のメカニズム解明に向けた研究において優れたツールになりうると思われる(下図)。また、後者では、iHep 細胞の作製過程を詳細に解析した結果、皮膚細胞に上記転写因子を導入後、わずか 48 時間で iHep 細胞が出現し、増殖を開始することが明らかとなった(文献 2)。この結果は、実際の医療応用を考えた上で、iHep 細胞を短期間のうちに用意し、治療や検査に利用できる可能性を示唆している。



### 文献

1. Miura S. and Suzuki A. Acquisition of lipid metabolic capability in hepatocyte-like cells directly induced from mouse fibroblasts. *Front Cell Dev Biol* 2, 1-6, 2014.
2. Miura S. and Suzuki A. Rapid cell-fate conversion of mouse fibroblasts into hepatocyte-like cells. *Inflamm Regen* 34, 211-216, 2014.