

「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

白髭 克彦

東京大学 分子細胞生物学研究所
教授

エピゲノム解析の国際標準化に向けた新技術の創出

§1. 研究実施体制

(1) 「新規エピゲノム技術開発」グループ(研究機関別)

- ① 研究代表者: 白髭 克彦 (東京大学分子細胞生物学研究所、教授)
- ② 研究項目
 - ・新規エピゲノム解析技術の確立とその応用

(2) 「細胞」グループ(研究機関別)

- ① 主たる共同研究者: 和田 洋一郎 (東京大学アイソトープ総合センター(先端科学技術研究センター兼任)、教授)
- ② 研究項目
 - ・標準エピゲノム解析
 - ・病態エピゲノム解析
 - ・新規エピゲノム解析手法の開発

(3) 「抗体開発」グループ(研究機関別)

- ① 主たる共同研究者: 木村 宏 (国立大学法人 東京工業大学 生命理工学研究科、教授)
- ② 研究項目
 - ・オリゴクローナル抗体の開発

(4) 「情報解析」グループ(研究機関別)

- ① 主たる共同研究者: 光山 統泰 (独立行政法人 産業技術総合研究所 ゲノム情報研究センター、研究チーム長)
- ② 研究項目
 - ・エピゲノムデータの品質検査作業

- エピゲノム情報解析パイプラインの構築
- エピゲノムデータベースの構築

§2. 研究実施の概要

(1) 当該年度における研究の進め方

本研究では新規エピゲノム解析技術の開発を通し国際標準解析技術の提案を行うとともに、血管内皮細胞を対象としたエピゲノム解析を大規模に展開、データ、技術両面で国際エピゲノムコンソーシウム(IHEC)に貢献することを目的とした。具体的には、1) 新規エピゲノムマーカーの探索、2) オリゴクローナル抗体によるヒストン修飾解析標準化技術の確立、3) 微量組織を用いたエピゲノム解析技法の確立、4) 心血管系内皮細胞(性別含め24種類)のIHEC手順ののっとり大規模解析を目指した。以下、IHEC 課題についての進捗を中心にとまとめる。木村ら(東工大)はIHECが対象とする6種類のヒストン修飾のうち、5種類について高い特異性を持つエピゲノム解析用抗体を取得し、国内外のIHEC 参画グループに分与を開始した。うち4種類については白髭ら(東大)により培養細胞を用いた微量化エピゲノム解析の系の構築に成功した。汎用性の高いエピゲノム解析技術の標準化手法を4つのエピゲノム修飾について開発(抗体作成及び少数細胞化に成功したこと)できたことは、基礎、応用を問わず広く科学技術イノベーションに大きく貢献できる成果であるといえる。これらの技術基盤を元に和田ら(東大)は白髭らとともに心血管内皮細胞40検体についてエピゲノムデータ取得を進めた。これらのエピゲノムデータは光山ら(産総研)が開発を進めてきたIHEC エピゲノムデータ解析プラットフォームにより品質チェック、系統的解析を行い、12 検体について解析対象であるエピゲノム情報を網羅し、データ公開にいたっている。

論文発表した研究成果として特筆すべきものとしては、コヒーシンが SEC (Super Elongation Complex) と複合体を形成し転写の活性化に寄与するメカニズムの発見(文献1)。ヒストン H3K27ac 特異的抗体と RNA ポリメラーゼ II リン酸化特異的抗体を用いた ChIP-seq や生細胞解析を行った結果より、H3K27ac が、転写因子のクロマチン結合と転写開始から伸長への移行の両方を促進することを明らかにした成果(文献2)など、あらたなエピゲノム制御機構の発見につながる成果を上げた。

代表的な原著論文

- Germline gain-of-function mutations in AFF4 cause a developmental syndrome functionally linking the super elongation complex and cohesin. *Nature Genetics* in press (2015)
- Regulation of RNA polymerase II activation by histone acetylation in single living cells. *Nature*. 516(7530):272-275. (2014)