

「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

H26 年度  
実績報告書

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

私たちは、国際ヒトゲノムコンソーシアム(IHEC)に参画し、「生殖と発生」で重要な働きをする胎盤および子宮の正常エピゲノムを明らかにすることを目指しています。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るため、これらの組織を構成する主要な細胞の正常エピゲノム(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資する基盤作りに貢献します。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。

上記の目的を達するため、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、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エピゲノム解析を開始しました。これまでに、従来法では回収率が悪かった合胞体栄養膜細胞や子宮内膜上皮細胞を含め、対象としたすべての細胞を 90%以上の高純度で分離し、安定供給することが可能になりました。また、チーム内のエピゲノム解析プロトコルを確立し、十分量の高純度サンプルが得られている細胞性栄養膜細胞、子宮内膜間質細胞について、再現性の高い標準エピゲノムデータを取得できています。さらに、今年度は、栄養膜細胞が分化し始めた段階である、ヒト胚盤胞(図)の全ゲノム DNA メチル化データの取得に成功し、ヒトとマウスの初期胚で DNA メチル化動態に相違があることも明らかにしました(Okae et al. 2014)。



ヒト胚盤胞

一方、技術面では、既存の方法の新たな組み合わせることで、微量のゲノム DNA 中の 5-ヒドロキシメチルトシチンを一塩基解像度でマッピングすることを可能にしました。さらに、ゲノムワイド DNA メチル化解析において、イルミナ社製の超高速シーケンサーに搭載されているソフトウェアのバージョンが、結果に多大な影響を及ぼすことを発見しました。すでに、最も信頼度の高いバージョンを決定し、また、ある程度一般的な対策を示すことができましたので、これらの成果についてできるだけ早く論文を発表し、情報を公開したいと考えています。

また、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ています。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。

今年度の代表的な論文:

H. Okae et al. Genome-wide analysis of DNA methylation dynamics during early human development. **PLoS Genetics** 10 (12), e1004868, 2014.