

「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 25 年度採択研究代表者

H26 年度
実績報告書

古関明彦

独立行政法人 理化学研究所 統合生命医科学研究センター
免疫器官形成研究グループ グループディレクター

エピジェネティクスによるエンハンサー動態制御メカニズムの解明と細胞機能制御への応用

§1. 研究実施体制

(1)「古関」グループ

- ① 研究代表者:古関 明彦 (独立行政法人理化学研究所 統合生命医科学研究センター・グループディレクター)
- ② 研究項目
 - ・エピジェネティクスによるエンハンサー動態制御メカニズムの解明と細胞機能制御への応用

(2)「近藤」グループ

- ① 主たる共同研究者:近藤 隆 (公益財団法人神奈川科学技術アカデミー 健康・アンチエイジングプロジェクト・サブリーダー)
- ② 研究項目
 - ・エピジェネティクスによるエンハンサー動態制御メカニズムの解明と細胞機能制御への応用

§2. 研究実施の概要

背腹軸、前後軸、器官形成過程などの発生過程に寄与する遺伝プログラムは、ショウジョウバエを用いた責任遺伝子スクリーニングにより、その枠組みが明らかにされた。組織・領域特異的に発現する転写制御因子群やシグナル分子群が見出され、発生に伴う様々な「誘導」現象の分子基盤が構築された。ショウジョウバエで見出された発生・分化関連遺伝子は、脊椎動物においても保存され、パターン形成や器官形成に伴う細胞の分化、増殖、移動などに寄与する。

発生・分化関連遺伝子の正確な発現は、各遺伝子座にシスに散在するエンハンサーによるところが大きい。発生・分化関連遺伝子のエンハンサーの中核的な機能のひとつは外因性の形態形成シグナルを標的となる遺伝子の転写状況へと変換することである。また、外因性シグナルだけでなく、細胞のストレス状態や細胞周期等の細胞内の様々な環境もそこには集約されうる。その結果として、エンハンサーの存在は、各遺伝子発現に組織特異性だけでなく、安定性や可塑性を賦与すると考えられる。エンハンサーの機能は、配列特異的な転写制御因子だけでなく、エピジェネティックな制御も強く受けることが明らかになって来ている。しかしながら、エピジェネティック制御と転写因子群の間の機能的な関連は、大きな問題として残されている。

発生・分化関連遺伝子群の発現抑制は、エピジェネティック制御のひとつであるポリコム群と強くリンクする(Cell 2006, Development 2008, PLoS Genet. 2012)。今までの研究成果から、ポリコム群とエンハンサーの間には、以下の2点に要約される機能的な関連があることがしめされてきた。

- ① ポリコム群は、プロモーターを介した転写抑制だけでなく、活性化された組織特異的エンハンサーをプロモーターにリンクさせ、それらの転写を活性化させる点にもある。
- ② ポリコム群の結合部位は、プロモーター領域以外にも存在し、ポリコム群を介したプロモーターとその領域の会合が、ポリコム群による転写抑制とリンクする。

本研究では、「発生・分化関連遺伝子」群に焦点を絞って、エンハンサーとエピジェネティック制御の相互作用メカニズムについての理解を目指す。特に、ポリコム群、レチノイン酸シグナル経路が、エンハンサーにおいてどのように相互作用をし、組織・細胞特異性や転写状況の変換にどのように寄与するのか、その作用発現メカニズムの解明に焦点を絞る。さらに、そこで見出したメカニズムが、安全かつ効率的な細胞分化誘導技術や安定な形質維持技術の開発に資するものであるかを、iPS細胞へのリプログラミングをモデルとして検証を試みる。本年度は、今後の研究の基礎となる基盤技術の開発に従事する。