

「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

山内敏正

東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科
准教授

2型糖尿病・肥満における代謝制御機構とその破綻のエピゲノム解析

§ 1. 研究実施体制

(1) 「山内」グループ(研究機関別)

- ① 研究代表者: 山内 敏正 (東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 准教授)
- ② 研究項目
 - ・糖尿病ヒト・動物組織のエピゲノム解析
 - ・褐色・白色脂肪細胞の分化・リプログラミングを規定する因子とエピゲノム解析

(2) 「堤」グループ(研究機関別)

- ① 主たる共同研究者: 堤 修一 (東京大学・先端科学技術研究センター 特任准教授)
- ② 研究項目
 - ・次世代シーケンス解析、および 4C-Seq, ChIA-Seq 法による Long-range interaction の解析法の開発

§ 2. 研究実施の概要

研究概要

- (1) 遺伝・環境因子の相互作用によって発症・増悪する2型糖尿病・肥満のヒト・動物組織の網羅的なエピゲノム解析を行い、その異常を見いだします。
- (2) 褐色・白色脂肪細胞の分化・リプログラミングのエピゲノム解析により、細胞の運命決定・形質転換におけるエピゲノム変動と新原理発見を試みます。
- (3) クロマチン高次分子構造の三次元的変化による、遠く離れた DNA 配列の相互作用をゲノムワイドに解析する Chromatin Interaction Analysis (ChIA) に対し、簡便でより長い配列が得られる要素技術開発を行います。
得られたエピゲノム異常や新規メカニズムに基づいた2型糖尿病・肥満の予防・診断・治療戦略に資する医療基盤技術を創出します。

本年度の研究実施状況

A. 糖尿病の病態のヒト・動物組織の網羅的なエピゲノム解析

B. 白色・褐色脂肪細胞の分化・リプログラミングを規定する因子とエピゲノム解析

褐色脂肪細胞特異的な転写制御領域に含まれる DNA のモチーフ解析から同定された候補転写因子の中から、褐色脂肪細胞において強く発現し、筋芽細胞を褐色脂肪細胞に分化転換する作用を有する因子を見出しました。Gain of function や loss of function などの解析を通して、褐色脂肪細胞特異的な転写制御プログラムの促進作用、骨格筋細胞特異的な白色脂肪細胞特異的な転写制御プログラムの抑制作用が認められ、褐色脂肪に特異的な転写制御プログラムに重要な因子であることが示唆されます。今後、転写因子のゲノムへの結合を ChIP-seq で、クロマチンの状態を FAIRE-seq でその制御メカニズムを検証し、遺伝子改変マウスによる生体内での解析を進めます。

C. メカニズム解明のためのエピゲノム解析・機能解析技術

細胞株 HCT116 についてヒストン H3K27 のアセチル化修飾をもとにしたゲノム領域間の相互作用について、HiSeq2500 を使用してシーケンスを行いました。ChIA 解析の結果、2,664 カ所の候補領域が出力されました。ChIA 法で相互作用が認められる領域部分では、4C 解析での相互作用のピークが認められ、Hi-C 解析では、相互作用が密で TAD とよばれるゲノム DNA 上のドメイン構造とも重なることが分かりました。ヒストン H3K27ac を用いた ChIA-PET は、エンハンサー領域からの標的遺伝子を同定し、発現調節メカニズムを明らかにするために有用な手法であると考えられます。