

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：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
2. 研究開発課題名：肝細胞誘導におけるダイレトリプログラミング機構の解明とその応用
3. 研究開発代表者：鈴木 淳史（国立大学法人九州大学 生体防御医学研究所）
4. 研究開発の成果

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 α と Foxa (Foxa1、Foxa2、Foxa3 のいずれかひとつ) という転写因子 (iHep 誘導因子) が必要である。そこで、それら誘導因子のゲノム上結合位置を同定し、それぞれの機能的役割を解明することを目的として研究を進めた。その結果、ChIP-seq のデータからそれぞれの因子のゲノム上結合位置を同定し、iHep 誘導因子のゲノム上配置図を作成することに成功した。また、各因子のゲノム上配置図を比較することにより、それぞれの因子が担う役割の共通点や相違点を明らかにした。加えて、iHep 細胞誘導が生じる初期過程における導入因子のゲノム上の結合位置についても解析を行い、iHep 細胞の誘導過程における導入因子の動態変化も明らかにした。iHep 誘導因子がもたらすエピゲノム変化については、ChIP-seq を主体とした解析を行い、大量のデータを得ることに成功した。また、これまでに得られた情報を基盤として応用することで作製したヒト iHep 細胞の機能解析を進めるとともに、エピゲノムの知見に基づく新しい iHep 細胞作製法の開発にも取り組んだ。