

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： 高次エピゲノム機構の作動原理と医学的意義の解明
3. 研究開発代表者： 中尾光善（熊本大学発生医学研究所）
4. 研究開発の成果

エピゲノムの仕組みは、DNA のメチル化とクロマチンの形成（一次構造体）、インスレーター等で形成されるクロマチン・ループ（二次構造体）、さらに、転写ファクトリーやヘテロクロマチン等が配置される核内ドメイン（三次構造体）という 3 階層に分けて理解することができる。本研究の目的は、高次エピゲノム機構（とくに二次・三次構造体）の作動原理と医学的意義の解明を目指すことにある。

具体的には、3次元のクロマチン・ループの形成、遺伝子のエンハンサー、プロモーター、インスレーターの相互作用、RNA 干渉法や作用化合物を用いた核内構造体や転写ファクトリーの形成変化、などを解析する。特記すべき方法として、画像解析ソフトウェアによる核内構造体の認識・計測、パターン認識ソフトウェア *wndchrom* を用いた形態分類・系統樹の作成を用いる。

ChIP-Chip/Seq、染色体コンフォメーション捕捉（3C）法を用いて、ヒト疾患に関わる遺伝子座を解析し、細胞状態に固有の高次エピゲノムがあることを明らかにしてきた。27 年度には、**a)** 乳癌のホルモン療法耐性において、新規の長鎖非コード RNA (*Eleanor*) が核内に貯留してエストロゲン受容体 (*ESR1*) 遺伝子座の活性化をおこすこと（下図）、**b)** 成人 T 細胞白血病（ATL）をおこす HTLV-1 の感染細胞において、挿入された HTLV-1 ゲノムにインスレーター結合因子 CTCF が特異的に結合する高次エピゲノムを形成することを解明し、**c)** siRNA ライブラリーとイメージ計測・分類法を組み合わせ、核小体の形成と機能に関わる分子を新たに同定した。

核内ドメインのうち、核スペckルや Polycomb (PcG) body の形成を阻害する化合物及び核の形態形成に影響を与える化合物を放線菌培養上清ライブラリーから同定し、それら化合物の作用機序の観点から高次エピゲノム機構を解析した。また、染色体セントロメアに顆粒状ドメインを形成する satellite I 長鎖非コード RNA 複合体の構成因子 RBMX を同定し、染色体分離制御における機能を解明した。

