

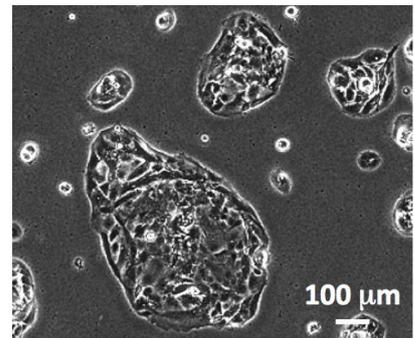
平成 27 年度 全体研究開発報告書

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：生殖発生にかかわる細胞のエピゲノム解析基盤研究
3. 研究開発代表者： 国立大学法人 九州大学・佐々木裕之
4. 研究開発の成果

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」において重要な働きをする胎盤および子宮の正常エピゲノム (DNA メチル化やヒストン修飾) 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腺上皮細胞のエピゲノム解析を開始しました。これまでに、子宮内膜細胞などの分離・精製法の改良を行い (*J. Reprod. Dev.* 2016)、対象とするすべての細胞を 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、細胞性栄養膜細胞、子宮内膜間質細胞については再現性の高い標準エピゲノムデータが得られ、すでにデータベース登録を完了しました。さらに、合胞体栄養膜細胞、腺上皮細胞についてもデータ取得を終えたので、当初の目標を上方修正し、絨毛外栄養膜細胞の分離と標準エピゲノム解析も行っています。

一方、解析技術面では、既存技術の組み合わせにより、微量のゲノム DNA 中の 5-ヒドロキシメチルシトシ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 (*BMC Genomics* 2015)。また、DNA メチル化のアリル間での差異を解析するための新たな手法を発表しました (*Epigenetics*, 2015)。さらに、想定外の研究成果として、ヒト胎盤幹細胞株を樹立することに成功し、国際特許を出願しました。この細胞は様々な医学研究への応用が期待されるため、標準エピゲノム解析を行うなど、その特性の解明を進めたいと思っています。



以上に加えて、現在疾患サンプルの分離・精製が順調に進んでいます。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 多型データの蓄積を開始しています。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、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:

Kubo, N. et al. DNA methylation and gene expression dynamics during spermatogonial stem cell differentiation in the early postnatal mouse testis. *BMC Genomics* 16, 624, 2015

Saito, D. and Suyama, M. Linkage disequilibrium analysis of allelic heterogeneity in DNA methylation. *Epigenetics* 10, 1093-1098, 2015.

Masuda, A. et al. An improved method for isolation of epithelial and stromal cells from the human endometrium. *J. Reprod. Dev.* 2016 Feb 8. [Epub ahead of print]