

## 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：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
3. 研究開発代表者：山内敏正（東京大学 医学部附属病院 准教授）
4. 研究開発の成果

## 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 などの細胞における機能解析、欠損マウスを用いた解析を通して、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した。転写因子の ChIP-seq や FAIRE-seq によりその制御メカニズムを明らかにしました。

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 や脂肪細胞におけるゲノム領域間の相互作用について、HiSeq2500 を使用して Capture Hi-C 法をもちいたデータの取得および解析手法の開発を行いました。