【学術変革領域研究（A）】

個体の細胞運命決定を担うクロマチンのエピコードの解読（細胞運命コード）

領域代表者	大阪大学・大学院生命機能研究科・教授 立花　誠（たちばな　まこと）　研究者番号:80303915
研究領域情報	領域番号：24A306　研究期間：2024年度～2028年度 キーワード：クロマチン、個体発生、細胞分化、遺伝子発現

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

DNA/ヒストン複合体を基本構成単位とするクロマチンは、個々の遺伝子の発現制御に密接に関わることが明らかになってきた。一方で、個体発生や細胞分化の過程で刻々と変動するクロマチンの高次構造が、発生段階特異的な遺伝子の発現をどのように制御し、細胞の分化の方向（運命）を決めているのかについては明らかになっていない。本領域では、ヒストン修飾の組み合わせ、ゲノムDNAの3次元的配置、エンハンサーとプロモーター間距離などの多階層パラメーターによって規定されるクロマチンの高次構造を、細胞の運命決定を担う“後天性の暗号”（エピコード）と捉え、その実体を解き明かす。これにより、転写の基盤から細胞運命制御の媒体へと、クロマチンの概念にパラダイムシフトを起こす。

細胞運命コード: 個体の細胞運命決定を担う後天性の暗号（エピコード）

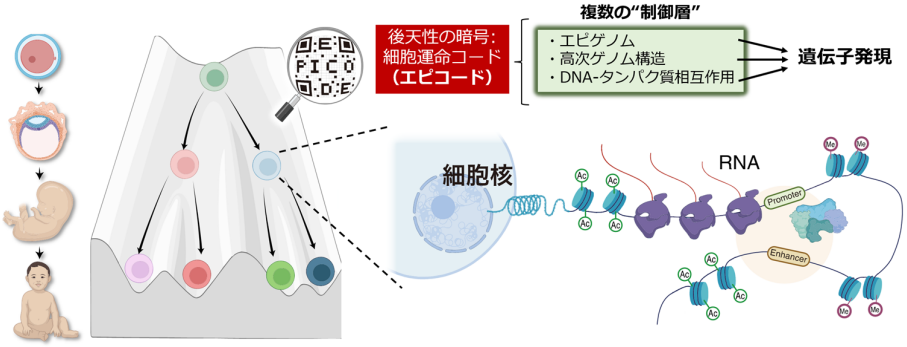


図1　個体の細胞運命決定を担う細胞運命コード（エピコード）

●背景

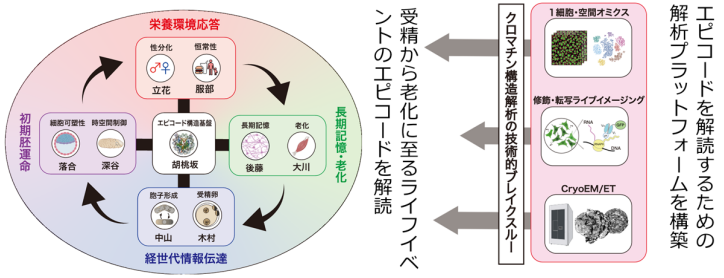
私たち多細胞生物の体は、さまざまな細胞種への運命決定過程を経て、完成していく。この細胞運命決定の過程では、細胞種特異的な遺伝子発現が誘導される。そこには、ヒストン修飾などのエピゲノム、エンハンサー・プロモーター間相互作用を含む高次ゲノム構造、DNA・タンパク質間相互作用など、複数の制御層が相互依存的に関与していると考えられるが、その実像はいまだに不明な部分が多く残されている。私たちは、この複数の制御層からなる核内情報を、細胞の運命決定を担う**“後天性の暗号”（エピコード）**と捉え、その解読を目指す（図１）。

●研究内容

本領域では、生命の生涯を通貫した多彩なライフイベントを担うエピコードを解読する。そのため、**経世代情報伝達**、**初期胚運命**、**栄養環境応答**、**長期記憶・老化**を解析対象に設定した（図2）。個体中の限られた細胞で刻々と変化するエピコードを解析するためには、クロマチン解析の技術的なブレイクスルーが必要である。

そのため私たちは、３つの革新的なクロマチン解析プラットフォーム［（１）**１細胞・空間オミクス**、（２）**修飾・転写ライブイメージング**、（３）**クライオ電子顕微鏡・トモグラフィー（CryoEM/ET）**］を構築し、領域全体で共有する（図2）。これにより、核内情報を包括的に理解することが可能となる。次に得られた情報について変異体解析を行い、標的細胞の核内情報と、それに対応するライフイベントの表現型との紐づけを行うことで、細胞運命決定を担うエピコードが明らかになる。このような研究を推進するため、発生・分化の表現型解析に精通した研究者と、クロマチン解析技術に精通した研究者が緊密に連携する。

研究内容：生命の生涯を通貫したイベントを担う細胞運命コードを解読



発生・分化研究者とクロマチン研究者の緊密なタッグによって実現

図２　クロマチン解析の技術的ブレイクスルーにより、多彩なライフイベントのエピコードを解読

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●本研究によって明らかになること、およびその波及効果

私たちは、多彩な核内情報が発生特異的な遺伝子の発現をどのように制御するのかを、刻々と分化していく個体の中の細胞を材料にして理解していく。これらの情報を個体の表現型と紐づけることによって、多階層からなる核内情報が、実際に細胞運命決定を担う暗号として働くことを証明する 。このような研究活動により、遺伝子発現制御研究の分野を旧来型からエピコード型へと変革する（図3）。このような本領域の活動は、現行の国際プロジェクトの先に踏み込むものであり、また生命科学分野の発展にも大きく貢献する。

領域の到達目標:細胞運命コード（エピコード）の概念の確立・一般化

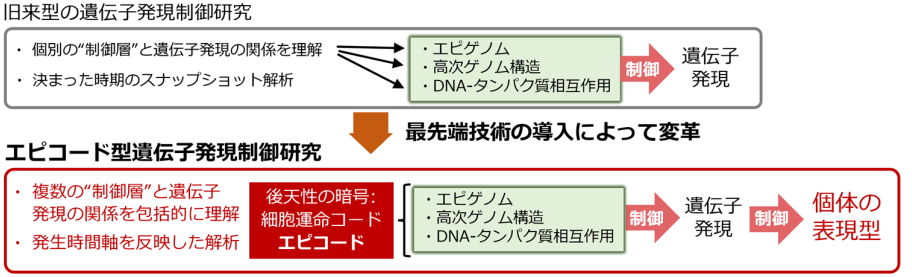


図３　本領域の到達目標

ホームページ等	https://bioreg.kyushu-u.ac.jp/ext/epicode/