

平成28年5月17日

平成27年度共同研究報告書

京都大学再生医科学研究所長 殿

研究代表者（申請者）

所属：東京大学アイソトープ総合センター

職名：助教

氏名：神吉 康晴

下記のとおり共同研究課題の実施結果について報告します。

記

1. 研究課題：動静脈の性質を規定する染色体構造解析
2. 再生医科学研究所共同研究者： 山下 潤 教授
3. 研究期間：平成27年4月1日～平成28年3月31日

4. 研究経過及び研究成果：

本研究では、細胞特異性を規定しているエピジェネティクス機構から、血管内皮細胞（特に動静脈）分化を支配する染色体構造を解き明かすことが目的である。

このためにまず、ES細胞を用いた血管内皮細胞分化系を用いて、経時的なエピゲノム情報の解析を試みた。細胞分化にとって重要なヒストン修飾である H3K4me3、H3K27me3 抗体を用いて経時的な ChIP-sequence 解析、及び mRNA 発現解析を行い、両者から内皮細胞分化に重要な4つの転写因子 Gata2, Fli1, Sox7, Sox18 を絞り込んだ。この4つの因子は既報の重要な転写因子 Etv2 の後に発現が上昇してくるものであり、中胚葉分画では H3K27me3 修飾によってその発現が抑制されているという共通のヒストン修飾のパターンを持っていた。この4つの因子を分化途上でノックダウンすると、それぞれのノックダウンでも内皮分化は阻害されたが、4つ全てをノックダウンした際には内皮分化は劇的に抑制された。

以上の知見より、分化系において網羅的な発現解析及びヒストン修飾のパターン解析を統合することで、master regulator の絞込に成功し、この仕事は現在論文投稿中である。

一方で、染色体立体構造に関する網羅的な解析 ChIA-PET を行うには、現在の分化系

では細胞数が少なすぎる問題点があり、難航している。既に成功しているヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）において、少量の細胞数で効率よくデータを回収する手法の検討及び、別の染色体構造解析（Hi-C）も試みている最中である。これら手法により、少量の細胞数で解析できる目処が立てば、血管内皮細胞分化系で実験を行う予定である。

5. 研究成果の公表

※発表論文リスト（掲載予定、プレプリントを含む。準備中も可）、学会発表等

（投稿中論文）

「Dynamics of transcriptome and histone modifications reveal a master transcription factor network necessary for endothelial cell differentiation」

Yasuharu Kanki, Ryo Nakaki, Teppei Shimamura, Taichi Matsunaga, Kohei Yamamizu, Shiori Katayama, Jun-ichi Suehiro, Tsuyoshi Osawa, Hiroyuki Aburatani, Tatsuhiko Kodama, Youichiro Wada, Jun K Yamashita, Takashi Minami