



文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究

「遺伝子制御の基盤となるクロマチンポテンシャル」2018年度-2022年度

HP: <https://www.nibb.ac.jp/potentia>

Twitter: [https://twitter.com/CP\\_Publicity](https://twitter.com/CP_Publicity)

# クロマチン潜在能

## News Letter No.13 Mar, 2021

1. オンライン国際セミナー参加記
2. ミーティングリポート
3. 成果紹介
4. その他
5. 今後の予定

# 1. オンライン国際セミナー 参加記

平岡計画研究代表者は、米国NIHセミナーとヨーロッパ研究者コミュニティThe Nucleus Science Talksでリモート講演しました。新型コロナウイルスの影響で対面式のミーティングが制限される中、世界の研究者達はオンラインミーティングを開くことで、互いに意見交換を行い、時には協力しながら、研究を推進すべく国際交流を続けています。

そんな状況の中、平岡計画研究代表者は、以下に紹介する2つの国際交流会で講演を行いました。

(1) NIHセミナー：アメリカ国立衛生研究所（National Institutes of Health; NIH）が行っている研究交流会（NIHセミナー）で、「Nuclear membrane proteins and genome stability」というタイトルで講演を行いました。日時は、2020年（令和2年）10月29日（アメリカ時間12:00-13:00；日本時間25:00-26:00）。昼食時に開催されるセミナーということで、100人を超す聴衆が集まりました（といっても、リモートですが）。「核膜タンパク質がゲノムの安定性にどのように関与するか」という問いに対して、分裂酵母で得られた知見を中心に発表を行いました。発表は非常に好評で、発表後は、聴衆から沢山の質問を受け、質疑応答時間は優に15分を超す長さでした。その後も、Shiv Grewal博士のグループ（のほぼ全員）と、30分以上に渡って突っ込んだ議論が行われ、終わったのは、日本時間ではすでに午前3時となっていました。Shivは、このセミナーの招待者でもあり、2つの研究室間で、このように突っ込んだ議論ができたのは、とても有意義でした。ただ唯一残念だったのは、日本時間では、午前1時から3時と深夜だったため、平岡研の研究員が議論に参加できなかった点です。今後は、国際会議はリモートで開催される機会が多くなると予想されますが、どの時間帯を選ぶか、頭が痛い問題かもしれません。

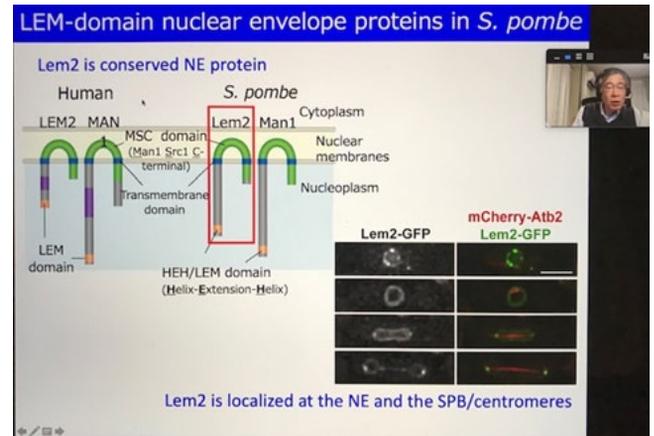


図1.講演の様子

(2) The Nucleus Science Talks：フランス・ソルボンヌ大のPatricia M. Davidson博士らを中心として、主に細胞核に関する情報交換を目的として作られたオンラインコミュニティです。Cadot Bruno博士の招待により、2020年11月24日に「Nuclear membrane homeostasis and genome stability」というタイトルで講演を行いました。

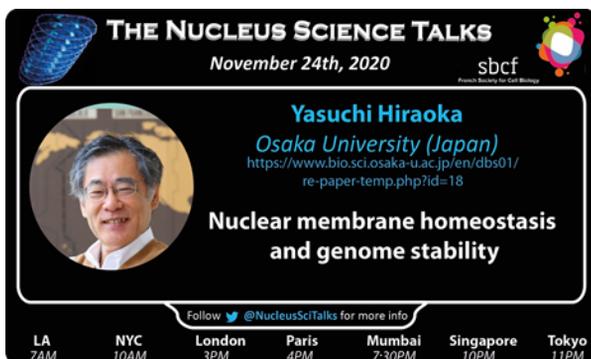


図2.講演内容を知らせるポスター

このグループは、Slackを使ったコミュニティーサイト

(<https://app.slack.com/client/T011CGE2XEJ/learning-slac>) を作り情報交換を行っています。図2は、サイトに掲載されたtalkの知らせですが、講演は、パリ時間4PM、東京は11PM（実際には、冬時間のため深夜0時）のスタートであることがわかります。講演時間は45分でしたが、講演後には、活発な質疑応答が行われました。質問者のひとはスマホで視聴していることがわかりました。対面式のミーティングが出来ないのは残念なことではありますが、スマホひとつあれば、誰でも手軽に（無料で）世界第一線の研究に触れることができます。それは、今後、避けて通れない新しいコミュニティーのあり方を示しているものと思います。

このようなオンラインサイエンスコミュニティーは、上述した「Nucleus science talks（細胞核）」だけでなく、「pombe talks（分裂酵母）」や「membrane trafficking（膜トラフィック）」などが作られています。また、これらのコミュニティーを紹介する論文がJ. Cell Science（2020年）に掲載されています。

Bottanelli et al. Science during lockdown — from virtual seminars to sustainable online communities. Journal of Cell Science (2020) 133, jcs249607. doi:10.1242/jcs.249607

図3は、この論文のFig. 1の一部を掲載したもので、参加者（講演者と参加者を含む）の国別分布を見たものです。ロックダウンが始まって間もない2020年6月20日の段階ですが、アジアからの参加が少ないのは、やはり時差のせいかと思われます。

オンライン化により地理的な距離に関係なくリアルタイムでミーティングができることになった反面、時差の問題が逆に大きくなり、日本が欧米から取り残される可能性が危惧されます。この新たな課題をどのように乗り越えていくのか、考えていく必要があると思いました。

PERSPECTIVE

Journal of Cell Science (2020) 133, jcs249607. doi:10.1242/jcs.249607

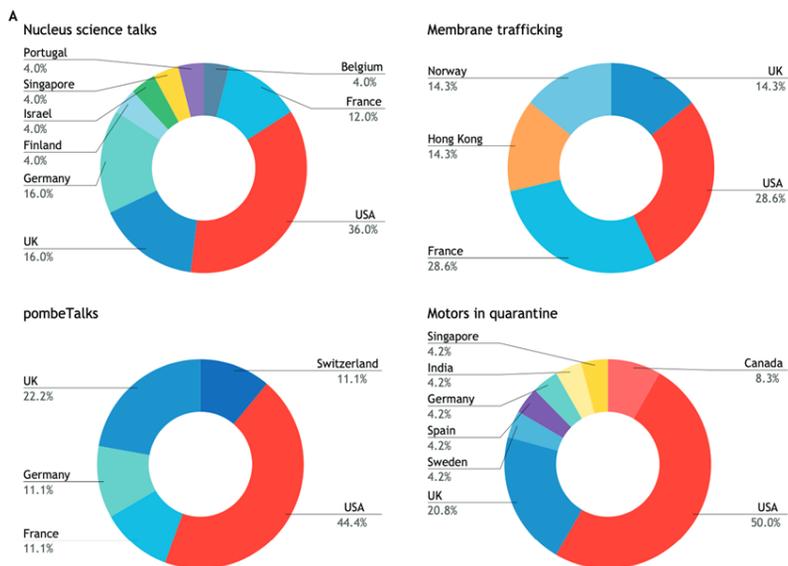


図3. Bottanelli et al. JCS, 2020論文に掲載されたオンラインセミナーの国別参加者

(大阪大学・原口徳子)

## 2. ミーティングレポート

### ■ International Symposium for Female Researchers in Chromatin Biology (ISFRCB) 2020

International Symposium for Female Researchers in Chromatin Biology (ISFRCB) は Women in Science Japan (WiSJ, <https://www.wisj.online/>) の主催によって、昨年から開催しているサイエンス&キャリアシンポジウムです。昨年の記念すべき第1回集会 (ISFRCB2019) は、当領域計画班の齊藤典子さんが大会長を務め、大成功を収めました。

今年は去る2020年12月5日に、日本分子生物学会年会のサテライトシンポジウム認定と内藤記念科学振興財団の助成 (日本遺伝学会推薦による) を受け、さらに蛋白研、理研、学術変革領域(A)「ゲノムモダリティ」(代表: 西山朋子先生)、そして昨年に引き続いて新学術領域「クロマチン潜在能」の共催という、本当に多方面からのご支援ご協力によって、オンライン開催にこぎつけることができました。おかげさまでヨーロッパやアメリカを含む世界各地から300人を超える参加申し込みがあり、半日という短い時間ではありましたが盛況のうちに幕を閉じることができました。オンライン会議の性格上記念撮影が難しく、代わりに、開催概要と参加者からのアンケート結果の一部をご紹介します。開催報告といたします。

なお前述のように本会の開催にあたって貴領域からご共催賜りましたが、加えて、平谷伊智朗さん(計画班)と加納純子さん(第一期公募班)にはオーガナイザーとして、木村宏さん(領域代表)と齊藤典子さん(計画班)にはご意見番として、計画段階から1年以上にわたってご参画いただきました。さらに当日は多くの班員の皆様にご参加賜りましたことを、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

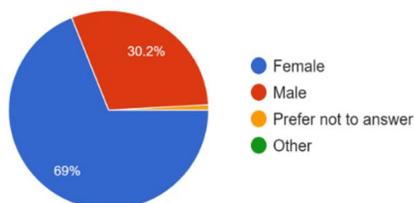
#### 【開催概要】

ISFRCB2020 ホームページ <https://www.wisj.online/isfrbc2020>

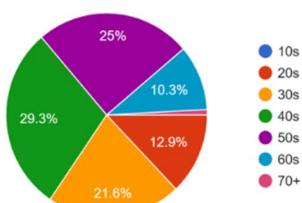
オーガナイザー 岡田由紀(東京大学)、加納純子(東京大学)、多田政子(東邦大学)、平谷伊智朗(理研BDR)、Susan Gasser (Friedrich Miescher Institute, Switzerland)

2020年12月5日(土)に、第2回となるInternational Symposium for Female Researchers in Chromatin Biology (ISFRCB) 2020をオンラインにて開催した。本会は若手を中心とした幅広い層の女性研究者を対象としており、その主旨に応じた三部構成で開催した。参加者は登録人数が314名、実際の参加人数はそれぞれの部で120名前後であった。概要と結果を以下にまとめる。

男女比



年齢比



職種比



## 【各セッションの内容と結果】

### Session 1 Career development seminar #1

#### “Practical tips on how female researchers can survive the job market in Japan”（日本語開催）

本セッションは、将来研究室主宰者を目指す若手女性研究者を対象とし、7人の講演者（全て日本人女性、卓越研究員～教授）が、PIになるまでの人事選考過程における体験談や心がけたこと・学んだこと等、自らの体験談を紹介した。PIになろうと思ったきっかけや置かれた状況も様々な7人を講演者に選んだことで、様々な立場の聴衆のニーズに応えることができた。

#### 講演者

加納純子（東京大・総合文化・教授）

檜枝美紀（愛媛県立大・保健・教授）

本城咲季子（筑波大・独立助教）

戎家美紀（EMBL Barcelona・Group Leader）

白壁恭子（立命館大・生命科学・教授）

河合(久保田) 寿子

(山形大・理・助教/卓越研究員)

島田緑（山口大・獣医学部・教授）

～事後アンケートからの意見の一例

- ・具体例が挙げられて参考になった
- ・女性限定公募への認識が深まった
- ・育児しながらの研究活動が具体的で参考にしたいと思った
- ・講演者の前向きな姿勢に勇気づけられた

### Session 2 “Scientific talks by young female researchers in epigenetics”（英語開催）

本セッションは、国際学会における発表の機会が少ない若手女性研究者の発表の機会を増やし、講演者間ならびに聴衆とのネットワーキングを図ることを目的として企画した。公募あるいは推薦で選出された、博士研究員～准教授の7名（うち外国人2名、海外留学中の日本人1名、日本人4名）が、それぞれの最新の研究成果について紹介した。オンラインにも関わらず活発な質疑応答が飛び交い、男女共同参画企画としてだけでなくサイエンスの学術集会としても、関心とクオリティの高さが示された。

#### 発表者

Anaïs Cheblal Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research/University of Basel

Mariko Sasaki University of Tokyo, Institute for Quantitative Biosciences

Yui Imaizumi CNRS The Institute of Molecular Genetics in Montpellier

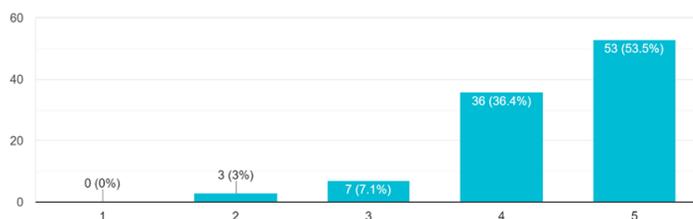
Weihua Qin Center for Molecular Biosystems (BioSysM), Ludwig Maximilians University Munich

Asami Oji Laboratory for Developmental Epigenetics, RIKEN BDR

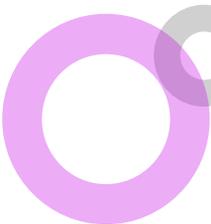
Kaori Watanabe Kyoto University Graduate School of Biostudies

Satoko Arakawa Tokyo Medical and Dental University

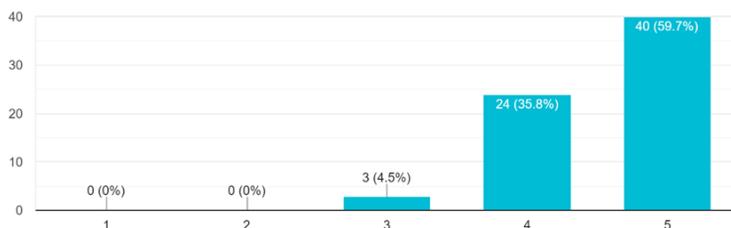
1-1. Overall evaluation of Session 1（第一部の総合評価）  
99件の回答



#### 事後アンケート結果（5段階評価で5が最高）



2-1. Overall evaluation of Session 2 (第二部の総合評価)  
67件の回答



事後アンケート結果 (5段階評価で5が最高)

事後アンケートからの意見の一例  
 ・とてもレベルの高い発表だった上に、一流の先生方からの直の質疑応答聞くことができ、とても贅沢な時間だった

### Session 3 Career development seminar #2

#### “Exchanging opinions on the promotion and career development of female researchers” (英語開催)

本セッションでは、欧米諸国に比べて遅れている女性の管理職（教授、理事クラス）への登用について、これまでに様々な取り組みに尽力してきた3名の日本人教授・准教授と、5名の外国人（イギリス、フランス、スイス、ドイツ）教授が、それぞれの取り組みや経験について、事例を交えながら紹介すると共に、日本の研究分野が抱える、男女共同参画・若手人材育成・研究費獲得等を含む様々な問題点について意見交換・議論した。

#### 講演者

杉村薫（京大・iCeMS・准教授）

杉本亜砂子（東北大・生命・教授）

上村匡（京大・生命・教授）

Susan Gasser

(Group Leader,

Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research)

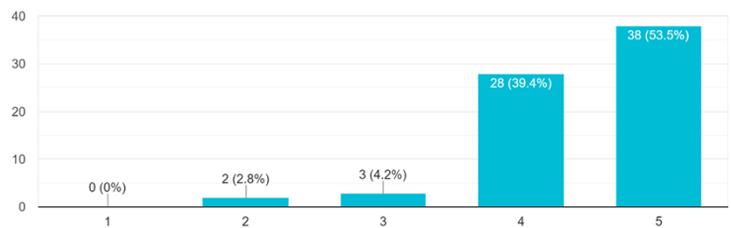
Daniela Rhodes (Professor Emeritus, University of Cambridge)

Geneviève Almouzni (Team Leader, Institut Curie)

Irina Solovei (Principal Investigator, LMU Munich)

Petra Hajkova (Professor, Imperial College London)

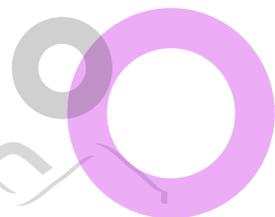
3-1. Overall evaluation of Session 3 (第三部の総合評価)  
71件の回答



事後アンケート結果 (5段階評価で5が最高)

事後アンケートからの意見の一例

- ・どの講演も印象深く考えさせられることが多く、ぜひ広く男性にも（こそ）聞いて欲しい
- ・今後大切になっていくトピックスである
- ・男女のバランスの欠いた組織構成の問題を皆で意識する良い場であった
- ・自分の職場に持ち帰って改善に取り組みたいと思った
- ・参加者と講演者がアクティブに交流していてとても良かった

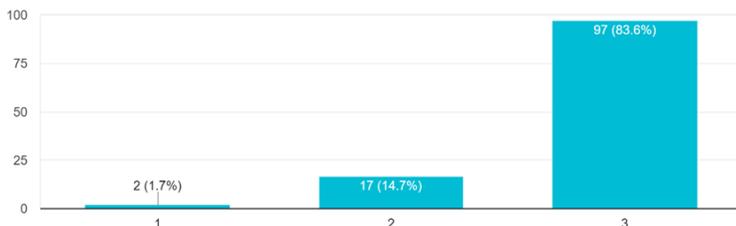


## 【全体評価と特筆すべき事項】

### ・事後アンケートでの総合評価

- ・9割以上の参加者が「来年も参加したい」と回答した
- ・今後取り上げてほしいトピックスとして30件近い提案が寄せられた
- ・オンラインの良さ（参加のし易さ）が評価され、来年度はオンラインとオンサイトのハイブリッド開催を希望する意見が多かった
- ・質疑応答に加え、チャットを利用した議論も活発に行われた
- ・英語のセッションには、英語字幕と英日同時通訳を導入した

4-1. Overall evaluation of the symposium (本シンポジウムはあなたの期待に添うものでしたか?)  
116件の回答



### 事後アンケートでの総合評価（3段階評価で3が最高）

(東京大学・岡田由紀)

**追記：**2020年は新型コロナウイルスの感染拡大で各種の学会が中止、延期となりました。ISFRCB2020も難しい決断を迫られましたが、大会長の岡田由紀さんをはじめとするオーガナイザーの先生方の知恵とご尽力でオンライン開催とし、見事盛会になりました。変化に柔軟に対応できたことは、今後に向けて大きなステップアップになったかと思えます。

また本会の関連企画として、分子生物学会内でワークショップ「1細胞解析から紐解くクロマチンポテンシャル」：落合 博（計画班）、平谷 伊智朗（計画班）と、「女性研究者の活躍がクロマチンのように生物学の最前線に広がることを目指して」：加納 純子（第一期公募班）、岡田 由紀（第一期公募班）が開催されました。また、フォーラム「Hands-on training by EMBO: “Manuscript Writing & Publishing Course”」：多田 政子（東邦大学）、斉藤 典子（計画班）も開催しました。さらにフォーラム関連企画として、「EMBOエディターによるオンライン論文相談」も開催しました。予定枠を越えた8名の先生方が対象となりました。海外ミーティングではジャーナルエディターが参加することがあり、そんなときにいち早く見つけて声をかけてディスカッションする、それも大切なことかもしれないと感じました。

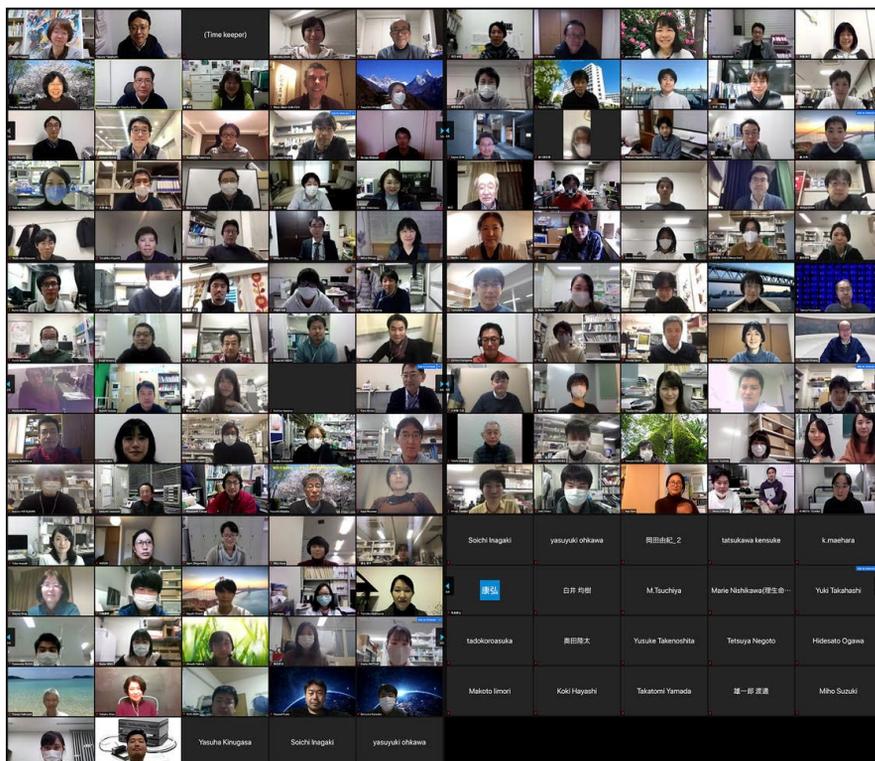
(がん研究所・斉藤典子)

## ■第38回 染色体ワークショップ・第18回 核ダイナミクス研究会

2020年1月18～19日に高橋達郎さん（九州大学）、私、大川恭行（計画研究分担）のオーガナイザーによる、第38回 染色体ワークショップ・第19回核ダイナミクス研究会が、オンラインにて開催されました。参加者235名の過去最高人数での大盛会となりました。染色体研究のみならず、生殖細胞、ダイレクトリプログラミング、クロマチン構造まで様々な最先端トピックが取り上げられ大変熱気あふれる議論が展開されました。

オーガナイザーから見た報告をここに記すことで皆さんのオンライン学会開催や参加のご参考になればと思います。オンライン学会の利点は、参加者を国内外から募ることができる点だと思えます。染色体WSは日本語学会ですが、海外で独立したPIやポスドクの方々が日本国内の研究者とのつながりができると好評でした。ポスター発表は、Talkセッション日の2日前にポスター公開し、webサイト上のコメント欄を用いて議論を行いました。ディスカッサーをお願いした先生方が丁寧なコメントとともに議論をうまく盛り上げていただきました。また、発表者の方々もコメントだけでなく追加データや引用文献を追加で共有できるオンラインの利点を生かしていただいたことがとても印象的でした。Talkセッションは、皆さん時間配分もほぼ完ぺきで、スムーズな進捗オンライン学会の浸透を感じるものでした。

ポスター発表の方にはZoomのブレイクアウトルーム機能を用いたポスターセッションを設けて、それぞれの“ポスター会場”にて議論を行って頂きました。いくつかのポスターには50人近くが集まり、オンラインでしかあり得ない大人数が参加したポスター発表も見受けられました。一方で懇親会はあまり人が集まりませんでした。まだまだ発展の余地がありそうです。次回のワークショップは、落合博さん（計画研究分担）、木村宏さん（本領域代表）が務められます。



集合写真

(九州大学・大川恭行)

## ■クロマチン潜在能ミニシンポジウム

科研費の新しい種目「学術変革領域」が今年度からスタートしました。そして、初年度の採択領域が2020年11月に決定しました。これに伴い計画研究が採択された研究代表者の方については、規定により新学術領域での公募研究課題が廃止されることとなりました。本「クロマチン潜在能」新学術領域では、4名の研究代表者の方が新たな学術変革(A)領域の計画研究代表として転出されることになりました。「クロマチン潜在能」領域としては大きな痛手ですが、4名の仲間が新しい領域を立ち上げられることについては大きな喜びでもあります。そこで、木村宏領域代表の発案で、転出された4名の方に話題提供いただくミニシンポジウムを企画し、1月6日の午後にオンラインで開催しました。発表をしてくださった方は以下の4名です（発表順）。

玉田洋介さん（宇都宮大学、学術変革(A)「散乱透視学」計画研究代表）

佐瀬英俊さん（沖縄科学技術大学院大学、学術変革(A)「不均一環境と植物」計画研究代表）

岡田由紀さん（東京大学、学術変革(A)「ゲノムモダリティ」計画研究代表）

前島一博さん（国立遺伝学研究所、学術変革(A)「ゲノムモダリティ」計画研究代表）

それぞれ30分の持ち時間の発表では、クロマチン潜在能領域での成果や、今後の学術変革領域で行う研究の展望について紹介いただき、聴衆との活発な質疑応答が行われました。皆さん、新しく発足した学術変革領域の中核メンバーだけあり、高いレベルの発表となりました。今回発表されたみなさまには本領域と新たに発足する領域の架け橋となり領域間連携を推進する役割なども期待しながら、ミニシンポジウムは幕を閉じました。

（遺伝研・木村暁）



オンラインシンポジウム参加者のスナップショット

## ■第4回 人工細胞核を造る会

2021年1月28日にZoomにて山縣一夫 計画代表（近畿大学）、原口徳子 計画分担（大阪大学）の声掛けで「第4回人工細胞核を造る会」が開催されました。会には平岡泰 計画代表、平野泰弘 先生（大阪大学）に加え山縣研の学生が5人参加しました。

会では山縣研の学生が人工核の転写能の有無を調べた研究や、微小核における核移行活性の有無についての研究、高分子ポリマー/DNA複合体を用いた人工核の構築に関する研究の進捗状況についての発表が行われました。終始活発なディスカッションがなされ、今後の研究方針が定まってきました。私自身は人工核の転写能についての今後の目標や方針を発表しましたが、外部の先生の前で発表するというのは研究室に配属されてから初めてのことであったため、とても緊張しました。しかし、自身の研究室とはまた少し異なる分野で活躍されている先生方的確なアドバイスをいただくことができ、非常に勉強になる時間を過ごすことができました。このミーティングで先生方のお話を伺い、アドバイスをいただいたことで自分の知識不足を実感すると同時に、研究の面白さを改めて実感することができました。



ミーティング後の集合写真

(山縣研・B3・藤本琴美)

### 3. 成果紹介

■木村宏計画研究代表、大川恭行計画研究分担、胡桃坂仁志計画研究代表らの論文が Nature Protocols誌に掲載されました。本研究は領域内共同研究の成果です。

#### Chromatin integration labeling for mapping DNA-binding proteins and modifications with low input

†Handa T, †Harada A, †Maehara K, Sato S, Nakao M, Goto N, Kurumizaka H, \*Ohkawa Y, \*Kimura H.

Nat Protoc. 2020 Aug 17. doi: 10.1038/s41596-020-0375-8

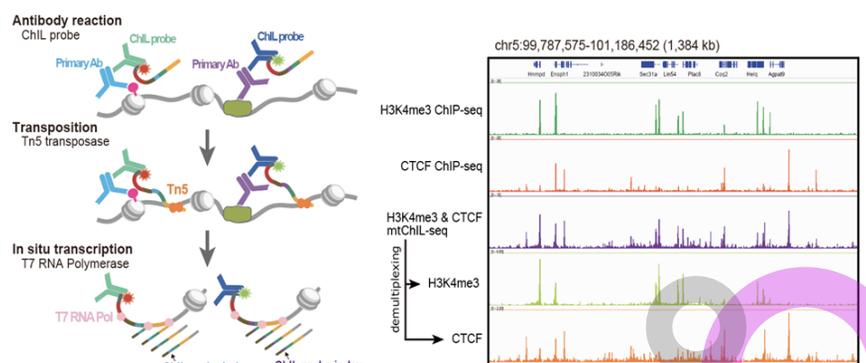
<https://www.nature.com/articles/s41596-020-0375-8?proof=t>

近年、臨床サンプルや多数の均一な細胞集団の単離が難しく、従来の手法では困難であった少数細胞、希少サンプルを対象とするエピゲノム解析法が次々と開発されている。本論文では、単一細胞にも応用可能なヒストン修飾やDNA結合タンパク質のゲノムワイドな局在解析法とし開発してきたChromatin Integration Labeling followed by sequencing (ChIL-seq)の詳細なプロトコールと、発展型として同一サンプルから複数の標的を同時に解析するmulti-target ChIL-seq (mtChIL-seq)を発表した。詳細については、東工大や九大のプレスリリース(<https://www.titech.ac.jp/news/2020/047602.html> ; [https://www.kyushu-u.ac.jp/f/40322/20\\_08\\_18\\_01.pdf](https://www.kyushu-u.ac.jp/f/40322/20_08_18_01.pdf))、および、実際にChIL-seqの導入を検討している方には、実験医学別冊「エピゲノムをもっと見るためのクロマチン解析実践プロトコール」(大川恭行・宮成悠介/編)の方も参考にして欲しい。現在のChIL法では、実験材料の調整、複雑な工程とサンプル数に応じたコストの単純増加など、導入には高いハードルを感じる方が多いと思われる。キット化された試薬と工程の簡便さから、CUT&RUNやCUT&Tagが少数細胞エピゲノム解析法として普及している。他の手法との性能比較において、単一細胞での検出感度はChIL-seqが最も高く、また、同一細胞から複数の標的を解析できるのはChIL-seqのみである。ChIL法は開発段階から、講習会をはじめ、幅広い分野の研究者に技術提供を行ってきた。目的に合わせて、本手法を多くの研究者に活用していただきたい。

組織微小環境を反映したspatial transcriptome技術の開発が進んでいる。顕微鏡観察により解析対象の細胞が特定可能な場合には全ての単一細胞を解析する必要はなく、目的の細胞をより深く解析することが

重要だと考えられる。ChIL法は免

疫染色をベースとした手法で、顕微鏡観察との相性が良く、空間情報と紐付けされたエピゲノム解析を行うことができる。他の手法と組み合わせることで、組織中の特定の細胞に焦点を絞ったエピゲノム解析が実現可能だと考えられる。





最後に私事になるが、昨年秋より英国ケンブリッジにあるCancer Research UKに移った。細胞老化を対象にクロマチンレベルでの制御から表現型としての癌化等までを視野に入れて研究を進めている。コロナ禍の渡英で思うようにいかないこともまだあるが、ChIL-seq含め新しい技術を導入しつつ、豊かな土壌と刺激的な環境で研究と生活を楽しみたい。（東工大・木村研究室 半田哲也；現, Cambridge大学・CRUK-CI・Narita研究室）



■胡桃坂仁志計画研究代表らの論文がNature Communications誌に掲載されました。

## Interaction of the pioneer transcription factor GATA3 with nucleosomes

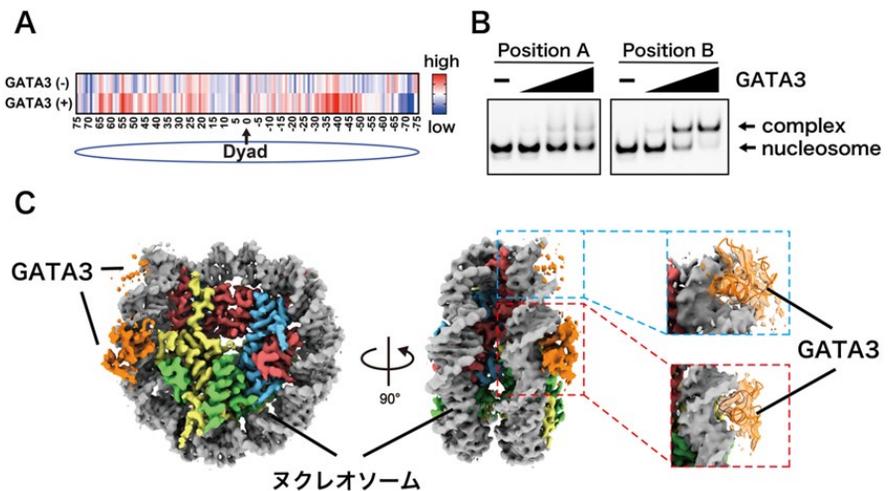
†Tanaka H, †Takizawa Y, †Takaku M, Kato D, Kumagawa Y, Grimm SA, \*Wade PA,  
\*Kurumizaka H

Nat Commun. 2020 Aug 18. doi:10.1038/s41467-020-17959-y

<https://www.nature.com/articles/s41467-020-17959-y>

パイオニア転写因子と呼ばれる特殊な転写因子群は、通常の転写因子が結合できないとされるヌクレオソームが形成された領域の標的DNA配列に結合が可能であり、結合の後に周辺のクロマチン構造を変化させる(=クロマチンポテンシャルを変化させる)ことで転写の制御を行う。このような特性をもつパイオニア転写因子は、未分化細胞での最初の転写調節因子として考えられており、細胞分化、細胞初期化、がんなどの疾患との関連が深いことから、近年盛んに研究が進められている。しかし、パイオニア転写因子がどのようにヌクレオソーム上の標的DNA配列を認識して結合するのかは依然として謎に包まれていた。本研究で我々は、パイオニア転写因子の一つであるGATA3に着目し、ゲノム解析、生化学的解析、立体構造解析を組み合わせることで、生体内でGATA3が標的ヌクレオソームに結合する分子メカニズムの詳細を明らかにした。まず、ゲノム解析を行うことで、生体内においてGATA3のヌクレオソーム上での結合位置を明らかにした(図A)。次にゲノム解析の結果をもとに設計したGATA3の標的ヌクレオソームを試験管内で再構成し、GATA3とヌクレオソームとの結合試験を行った。その結果、GATA3のヌクレオソームへの結合能は、その標的DNA配列のヌクレオソーム上での位置に強く依存することを見出した(図B)。そして、クライオ電子顕微鏡を用いた立体構造解析によりGATA3が結合したヌクレオソームの3次元構造の決定に成功した。得られた構造から、GATA3は2つあるDNA結合ドメインを巧みに使い、ヌクレオソーム自体の構造に大きく影響を与えることなく安定的にヌクレオソーム中の標的DNA配列に結合することを明らかにした(図C)。

今回得られたGATA3とヌクレオソームの複合体の構造は、GATA3が転写を活性化する前段階の状態であると考えている。今後は、実際にGATA3の結合によって構造変化が誘起されたクロマチンの構造を捉えることで、GATA3がクロマチンポテンシャルに与える影響を明らかにしたい。



以下、プレスリリース情報です。

<http://www.iam.u-tokyo.ac.jp/pressrelease/200818-2/>

■鈴木淳史公募研究代表と大川恭行計画研究分担らの論文がNature Communications誌に掲載されました。本研究は、領域内共同研究の成果です。

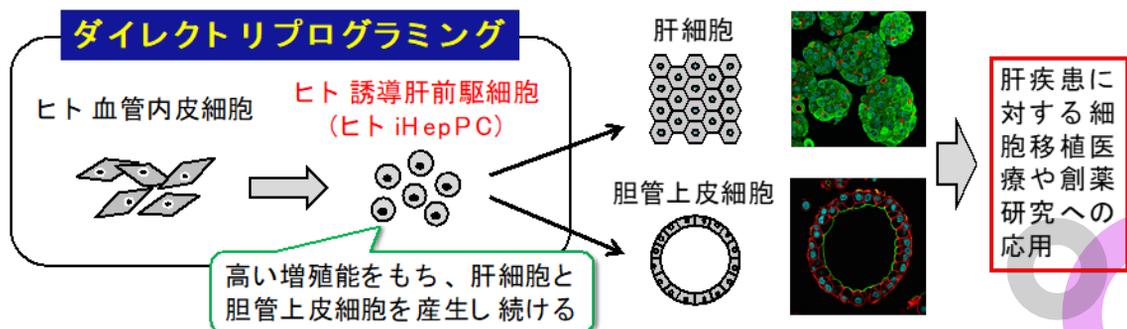
## Direct reprogramming of human umbilical vein- and peripheral blood-derived endothelial cells into hepatic progenitor cells

†Inada H, †Udono M, Matsuda-Ito K, Horisawa K, Ohkawa Y, Miura S, Goya T, Yamamoto J, Nagasaki M, Ueno K, Saitou D, Suyama M, Maehara Y, Kumamaru W, Ogawa Y, Sekiya S, \*Suzuki A

Nat Commun. 2020 Oct 21. doi: 10.1038/s41467-020-19041-z

<https://www.nature.com/articles/s41467-020-19041-z>

これまでの研究で、鈴木らは、マウスの皮膚から抽出した線維芽細胞に2つの転写因子（Hnf4aとFoxa1、2、3のいずれか1つ）を発現させることで、線維芽細胞を肝細胞の性質を有する「誘導肝細胞（iHepC）」へと変化させることに成功した（Sekiya and Suzuki, Nature, 2011）。こうした細胞運命の直接転換は「ダイレクトリプログラミング」と呼ばれ、将来の革新的医療を担う新しい技術として注目されている。iHepCの誘導技術は、将来、肝疾患治療への応用が期待されることから、マウスiHepCに続き、ヒトiHepCの作製を行った。しかし、作製されたヒトiHepCは増殖能が低く、大量の細胞を必要とする細胞移植医療や創薬研究に応用することは難しいことが判明した。この問題に対し、鈴木らは、増殖できない肝細胞ではなく、高い増殖能と分化能を有する肝前駆細胞をダイレクトリプログラミングの手法によって作り出せないかと考えた。この考えに基づき、本研究において転写因子の組み合わせを再検討した結果、最終的に3つの転写因子（FOXA3、HNF1A、HNF6）をヒトの臍帯静脈や末梢血由来の血管内皮細胞に導入することで、長期培養による安定的な増殖が可能な「誘導肝前駆細胞（iHepPC）」を作製することに成功した。作製されたヒトiHepPCは三次元培養下で肝・胆管組織様構造体を形成し、それぞれ機能的な肝細胞と胆管上皮細胞へ分化・成熟する能力をもつことが判明した。また、ヒトiHepPCから分化した肝細胞を致死率の高い急性肝不全モデルマウス（生存率2割）の肝臓へ移植したところ、マウス肝臓内でヒト肝実質組織を再構築して機能し、高い救命効果（生存率8割）を発揮することも判明した。本研究によって開発された方法を用いることで機能的に成熟した肝細胞や胆管上皮細胞をヒトiHepPCから大量に調達できることから、将来、それらを用いた肝疾患患者に対する新しい移植医療の実現や、個人レベルで薬剤の効果や毒性を評価できる医療システムの構築が期待される。



## 4. その他

- 胡桃坂仁志計画研究代表が、2020年度 持田記念学術賞を受賞されました。  
大変おめでとうございます。

[https://www.mochidazaidan.or.jp/r\\_list.html](https://www.mochidazaidan.or.jp/r_list.html)



- 原口徳子計画研究分担が、第5回保井コノ賞を受賞されました。  
大変おめでとうございます。

[https://www.ocha.ac.jp/danjo/op/ykp/ykp\\_2020result.html](https://www.ocha.ac.jp/danjo/op/ykp/ykp_2020result.html)



## 5. 今後の予定

### ■第14回 エピジェネティクス研究会年会

日 時： 2021年3月30日(火)-31日(水) (Webオンライン開催)

年会長： 近藤 豊 (名大)

事前参加登録受付締め切り：2021年3月10日(水) 18:00

Homepage： <http://square.umin.ac.jp/jse2020/index.html>

### 当領域組織委員

中山 潤一 (基生研)、 胡桃坂 仁志 (東大)



## ■ 第94回 日本生化学大会

日 時： 2021年11月3日(水)-5日(金) (Webオンライン開催)

会 頭： 深水 昭吉 (筑波大)

Homepage： <https://www2.aeplan.co.jp/jbs2021/index.html>

### 当領域共催シンポジウム

「クロマチン構造による遺伝子発現制御機構」

オーガナイザー：胡桃坂 仁志 (東大)、立和名 博昭 (がん研)

## ■ 第44回 日本分子生物学会年会

日 時： 2021年12月1日(水)-3日(金) (オンサイト-オンラインハイブリッド形式による開催)

会 場： パシフィコ横浜

年会長： 塩見 美喜子 (東大)

演題登録受付： 2021年7月1日(木)-7月30日(金)

事前参加登録受付： 2019年7月1日(木)-10月6日(金)

Homepage： <https://www2.aeplan.co.jp/mbsj2021/>

### 当領域研究者による指定シンポジウム

「RNAによる核内構造体とクロマチンの制御」

オーガナイザー：胡桃坂 仁志 (東大)、岩崎 由香 (慶應大)

**編集後記**：この1年間オンラインミーティングが続いています。発表前の独特の緊張感、発表後の妙な高揚感に未だに慣れません。

みなさまいかがでしょうか(NS)。

久しぶりのニュースレターになりました。今年もどうぞよろしく願いいたします。コロナ禍が過ぎてマスクなしで、フルフェイスを見ながら直接笑いあえる時が待ち遠しいです(TF)。

