

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03158

研究課題名（和文）ヒストン組成の多様性が可能とする遺伝子発現量制御機構の解明

研究課題名（英文）Mechanism of regulation of gene expression levels enabled by diversity in histone composition.

研究代表者

前原 一満 (Maehara, Kazumitsu)

九州大学・生体防御医学研究所・助教

研究者番号：90726431

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,000,000円

研究成果の概要（和文）：骨格筋の分化/再生をモデルとして、筋組織のヒストン組成と分化の関係をより詳細に解析するため、ChILの技術を応用し、微小な組織切片のゲノムワイドなクロマチン解析技術を確立した。また、シングルセルデータからエネルギーランドスケープを再構築するデータ解析法を開発した。さらに、ChIL法を発展させ、2つの抗体を同時に用いた手法に拡張した。同一細胞内で異種分子の差を見ることで、分化時クロマチンのダイナミクス抽出への応用を試みている。新規ヒストンバリエーションの解析は共同研究を中心に論文成果を挙げた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞分化におけるクロマチン構造変化を時空間的に解析する技術を確立することで、ヒストン組成の多様性が可能とする遺伝子発現量制御機構の解明が期待できる。データ駆動的なダイナミクス抽出は、他分野のデータ解析に応用可能である。また、単一細胞遺伝子発現データを対象とする新規細胞プロファイリング法は、従来の個別かつ大量の遺伝子の統計的検定では見えなかった複数遺伝子間の依存関係を含む新しい遺伝子機能の発見が期待できる。

研究成果の概要（英文）：We established a genome-wide chromatin profiling technique for small tissue sections by optimizing ChIL technology to analyze the relationship between histone composition and differentiation process in muscle tissue in detail. We also developed a data analysis method to reconstruct energy landscapes from single cell data. We further developed the ChIL method and extended it to a method using two antibodies simultaneously. We are attempting to apply this method to the extraction of chromatin dynamics during differentiation by looking at the two different molecules in the same cell. The analyses of novel histone variants were published mainly through collaborative research.

研究分野：エビジェネティクス

キーワード：ヒストンバリエーション クロマチン ホッジ分解 エネルギー地形

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体内の多種多様な細胞は、多様な遺伝子発現の獲得により形成される。この基盤となっているのが、遺伝子発現の場であるクロマチン構造である。私はこれまでの研究で、クロマチンを構成するヒストン亜種（バリエーション）を網羅的に同定し(Epigenetics & Chromatin, 2015)、なかには転写される遺伝子座取り込まれることで、ゲノムワイドに遺伝子の転写量増加させる機能を有するバリエーションがあることを明らかにしてきた (Nature Commun., 2018)。このことは、クロマチン構造内のヒストン組成変化が遺伝子発現の多様性の一因となっていることを示唆する。一方で、遺伝子発現量調節の機構を理解するには、発現量の変化、即ち時間情報とともに、様々なクロマチン構造変化を一細胞レベルで計測の上、数理的な解析法の確立を必要とした。

2. 研究の目的

本研究の目標は、細胞分化に際する一細胞レベルのエピゲノムおよびトランスクリプトームデータから、ヒストンバリエーションの取り込みがもたらす細胞分化を規定するエネルギー地形変化を明らかにすることである。本研究では、ヒストンバリエーションの取り込みによるエネルギー地形変化を捉え、異なるエピゲノム状態のダイナミクスが与える細胞分化の方向性や分化速度の制御機構の解明を進める。

3. 研究の方法

本研究では、独自に開発した数理手法および少数細胞エピゲノムプロファイル法(ChIL)を用いて、取得した一細胞データからデータ駆動的にエピジェネティックランドスケープの直接的構築を試みる。これまでに解析を行ってきた新規ヒストン H3 バリエーション群を解析対象として、世界に先駆けて開発した少数細胞エピゲノム解析技術を駆使し、解析を進める。

4. 研究成果

(1) 組織におけるクロマチン解析技術の確立

骨格筋の分化/再生をモデルとして、筋組織のヒストン組成と分化の関係をより詳細に解析するため、ChILの技術を発展させ、微小な組織切片のエピゲノム解析法を確立した。高感度なChILのデータを用いて、従来遺伝子の転写開始点と転写終了点のシグナル比として使われてきた分子の移動度(転写活性度)を統計モデルとして定式化した。データをシグナル総量と移動量の積の形で表すことができ、それぞれを細胞集団の大きさと遺伝子の転写活性度に対応することがわかった。さらに、本解析法は、希少なため多量の細胞の入手が難しく、細胞の組成が多様なため解析の難しいがん組織(乳がん)のプロファイリングにも有用であることを示すことができた。確立した解析法を応用し、骨格筋の再生時に遺伝子上のヒストンアセチル化のパターンと同期して転写活性化する遺伝子を見出した(図1)。

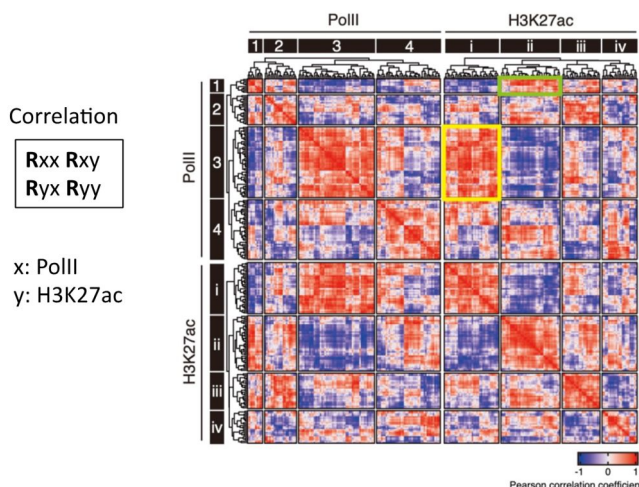


図1: 骨格筋再生時におけるヒストンのアセチル化と同期する RNA-PolII の局在変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Wu Qianmei, Fujii Takeru, Harada Akihito, Tomimatsu Kosuke, Miyawaki-Kuwakado Atsuko, Fujita Masatoshi, Maehara Kazumitsu, Ohkawa Yasuyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Genome-wide analysis of chromatin structure changes upon MyoD binding in proliferative myoblasts during the cell cycle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 mvab001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tjalsma Sjoerd J D, Hori Mayako, Sato Yuko, Bousard Aurelie, Ohi Akito, Raposo Ana Cl?udia, Roensch Julia, Le Saux Agnes, Nogami Jumpei, Maehara Kazumitsu, Kujirai Tomoya, Handa Tetsuya, Bag?s Arnal Sandra, Ohkawa Yasuyuki, Kurumizaka Hitoshi, da Rocha Sim?o Teixeira, ?ylicz Jan J, Kimura Hiroshi, Heard Edith	4. 巻 22
2. 論文標題 H4K20me1 and H3K27me3 are concurrently loaded onto the inactive X chromosome but dispensable for inducing gene silencing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e51989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.202051989	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Handa Tetsuya, Harada Akihito, Maehara Kazumitsu, Sato Shoko, Nakao Masaru, Goto Naoki, Kurumizaka Hitoshi, Ohkawa Yasuyuki, Kimura Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Chromatin integration labeling for mapping DNA-binding proteins and modifications with low input	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Protocols	6. 最初と最後の頁 3334 ~ 3360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41596-020-0375-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hiroaki Tachiwana, Mariko Dacher, Kazumitsu Maehara, Akihito Harada, Yosuke Seto, Ryohei Katayama, Yasuyuki Ohkawa, Hiroshi Kimura, Hitoshi Kurumizaka, Noriko Saitoh	4. 巻 10
2. 論文標題 Chromatin structure-dependent histone incorporation revealed by a genome-wide deposition assay	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e66290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.66290	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oka M, Mura S, Otani M, Miyamoto Y, Nogami J, Maehara K, Harada A, Tachibana T, Yoneda Y, Ohkawa Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 Chromatin-bound CRM1 recruits SET-Nup214 and NPM1c onto HOX clusters causing aberrant HOX expression in leukemia cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Elife	6. 最初と最後の頁 pii: e46667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.46667.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda S, Kaneshige A, Kaji T, Noguchi YT, Takemoto Y, Zhang L, Tsujikawa K, Kokubo H, Uezumi A, Maehara K, Harada A, Ohkawa Y, Fukada SI.	4. 巻 8
2. 論文標題 Sustained expression of HeyL is critical for the proliferation of muscle stem cells in overloaded muscle.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Elife	6. 最初と最後の頁 pii: e48284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.48284.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Abdalla MOA, Yamamoto T, Maehara K, Nogami J, Ohkawa Y, Miura H, Poonperm R, Hiratani I, Nakayama H, Nakao M, Saitoh N.	4. 巻 10
2. 論文標題 The Eleanor ncRNAs activate the topological domain of the ESR1 locus to balance against apoptosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 3778
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11378-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato S, Arimura Y, Kujirai T, Harada A, Maehara K, Nogami J, Ohkawa Y, Kurumizaka H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Biochemical analysis of nucleosome targeting by Tn5 transposase.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Open Biol.	6. 最初と最後の頁 190116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rsob.190116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Konno D, Kishida C, Maehara K, Ohkawa Y, Kiyonari H, Okada S, Matsuzaki F.	4. 巻 146
2. 論文標題 Dmrt factors determine the positional information of cerebral cortical progenitors via differential suppression of homeobox genes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 pii: dev174243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/dev.174243.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Witwicka H, Nogami J, Syed SA, Maehara K, Padilla-Benavides T, Ohkawa Y, Imbalzano AN.	4. 巻 39
2. 論文標題 Calcineurin Broadly Regulates the Initiation of Skeletal Muscle-Specific Gene Expression by Binding Target Promoters and Facilitating the Interaction of the SWI/SNF Chromatin Remodeling Enzyme.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 pii: e00063-1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00063-19.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoshimoto Yuki, Uezumi Akiyoshi, Ikemoto-Uezumi Madoka, Tanaka Kaori, Yu Xinyi, Kurosawa Tamaki, Yambe Shinsei, Maehara Kazumitsu, Ohkawa Yasuyuki, Sotomaru Yusuke, Shukunami Chisa	4. 巻 10
2. 論文標題 Tenogenic Induction From Induced Pluripotent Stem Cells Unveils the Trajectory Towards Tenocyte Differentiation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 780038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2022.780038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kaneshige Akihiro, Kaji Takayuki, Zhang Lidan, Saito Hayato, Nakamura Ayasa, Kurosawa Tamaki, Ikemoto-Uezumi Madoka, Tsujikawa Kazutake, Seno Shigeto, Hori Masatoshi, Saito Yasuyuki, Matozaki Takashi, Maehara Kazumitsu, Ohkawa Yasuyuki, Potente Michael, Watanabe Shuichi, Braun Thomas, Uezumi Akiyoshi, Fukada So-ichiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Relayed signaling between mesenchymal progenitors and muscle stem cells ensures adaptive stem cell response to increased mechanical load	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 265 ~ 280. e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2021.11.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujii Takeru, Maehara Kazumitsu, Fujita Masatoshi, Ohkawa Yasuyuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Discriminative feature of cells characterizes cell populations of interest by a small subset of genes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 e1009579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pcbi.1009579	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Maehara Kazumitsu, Tomimatsu Kosuke, Harada Akihito, Tanaka Kaori, Sato Shoko, Fukuoka Megumi, Okada Seiji, Handa Tetsuya, Kurumizaka Hitoshi, Saitoh Noriko, Kimura Hiroshi, Ohkawa Yasuyuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Modeling population size independent tissue epigenomes by ChIL seq with single thin sections	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Systems Biology	6. 最初と最後の頁 e10323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/msb.202110323	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuzaki Fumiko, Uda Shinsuke, Yamauchi Yukiyo, Matsumoto Masaki, Soga Tomoyoshi, Maehara Kazumitsu, Ohkawa Yasuyuki, Nakayama Keiichi I., Kuroda Shinya, Kubota Hiroyuki	4. 巻 36
2. 論文標題 An extensive and dynamic trans-omic network illustrating prominent regulatory mechanisms in response to insulin in the liver	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109569 ~ 109569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109569	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Honda Mizuki, Oki Shinya, Kimura Ryuichi, Harada Akihito, Maehara Kazumitsu, Tanaka Kaori, Meno Chikara, Ohkawa Yasuyuki	4. 巻 12
2. 論文標題 High-depth spatial transcriptome analysis by photo-isolation chemistry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-24691-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyawaki Kuwakado Atsuko, Wu Qianmei, Harada Akihito, Tomimatsu Kosuke, Fujii Takeru, Maehara Kazumitsu, Ohkawa Yasuyuki	4. 巻 26
2. 論文標題 Transcriptome analysis of gene expression changes upon enzymatic dissociation in skeletal myoblasts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 530 ~ 540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12870	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 前原一満
2. 発表標題 生命現象を理解するためのオミクスデータ解析技法
3. 学会等名 バイオ統計セミナー (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazumitsu Maehara, Yasuyuki Ohkawa
2. 発表標題 Towards extracting chromatin dynamics from single-cell measurements.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazumitsu Maehara
2. 発表標題 Modeling latent flows in single cell data.
3. 学会等名 EMBO Symposia:Multi-Omics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前原一満
2. 発表標題 ー細胞データから細胞分化の流れをモデル化する試み
3. 学会等名 新学術領域研究「数理シグナル」若手ワークショップ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前原一満
2. 発表標題 クロマチン挿入標識 (ChIL) 法による空間エピゲノム解析
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前原一満
2. 発表標題 オミクスデータから理解の形を引き出す数理科学の手立て
3. 学会等名 第10回 生命医薬情報学連合大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前原一満
2. 発表標題 筋組織維持システムの理解に向けたオミクスデータ解析技術の開発
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 大川 恭行, 原田 哲仁, 前原 一満	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社 週刊医学のあゆみ	5. 総ページ数 6
3. 書名 1細胞エピゲノム解析技術開発の最前線	

1. 著者名 前原一満, 大川恭行	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 8
3. 書名 実験医学増刊 Vol.38 No.20 機械学習を生命科学に使う! 「scRNA-seqを用いた細胞系譜の軌跡推定-データの背後の流れを読み取る技術-」	

1. 著者名 前原一満	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 4
3. 書名 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「少数細胞クロマチン解析法の性能を比較する」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関