

令和 3 年 6 月 25 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07204

研究課題名（和文）がん微小環境における免疫抑制性細胞分化制御ネットワークのregulome解析

研究課題名（英文）Regulome analysis of transcriptional regulatory network of immune suppressor cell differentiation in tumor micro environment

研究代表者

中林 潤（Nakabayashi, Jun）

東京医科歯科大学・統合教育機構・教授

研究者番号：80322733

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：近年、発がんのプロセスにおいて、Tumor Associated Macrophage（TAM）が非常に重要な役割を果たすことが明らかとなっている。本研究ではTAMの分化を制御する転写制御ネットワークを解明することを目的として行った。まずTAM分化のモデルとして、血球系細胞系譜の分化を制御する転写制御ネットワークの解明を試みた。血球系細胞の遺伝子発現パターンを解析した結果、血液細胞分化系譜における転写制御ネットワークの構造の変化を明らかとすることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、発がんのプロセスにおいてTAMが非常に重要な役割を果たすことが明らかとなっている。本研究の成果は、TAMの分化を制御している転写制御ネットワークの構造を解明する第一歩となると考えられる。今後、TAM分化のメカニズムを明らかとし新規抗がん剤の開発に役立と考えられる。

研究成果の概要（英文）：To reveal the transcriptional regulatory network of Tumor Associated Macrophage development, the expression patterns of hematopoietic cells are investigated. The structural changes of transcriptional regulatory network

研究分野：数理生物学

キーワード：ネットワーク 細胞分化 転写制御 遺伝子発現

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

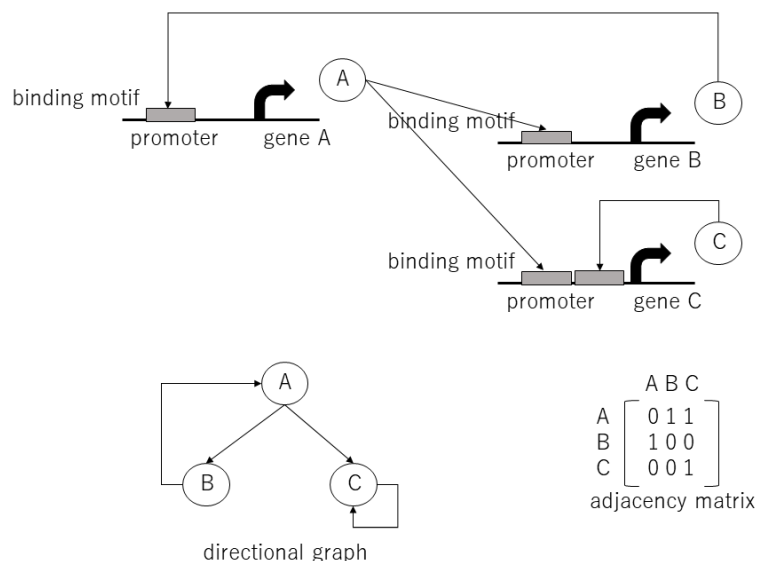
近年、Tumor Associated Macrophage (TAMs) など、がん免疫機構に対して抑制的に働く細胞が、発がんの際に重要な役割を果たすことが明らかとなっている。これらの細胞は、がん微小環境中で、がん細胞からのシグナルによって分化すると考えられるが、詳細なメカニズムについては不明な点が残されている。TAM への分化を阻害することによって、がん免疫機構が本来の働きを回復し、がん細胞を排除できるようになることが期待される。TAM 分化のメカニズムを明らかとすることによって、がん治療の新しい標的を探索することが可能となる。

### 2. 研究の目的

本研究では TAM の分化を制御している遺伝子発現制御ネットワークの全貌を明らかとすることを目的としている。

### 3. 研究の方法

まず、TAM の遺伝子発現パターンを解析し、TAM 特異的に発現している転写因子を同定する。次に TMA 特異的転写因子のプロモータ領域を調べ、転写因子結合サイトを検索する。このようにして得た情報から、TAM の分化を制御する転写制御ネットワークを推定する。併せて、TAM に特異的に発現しているシグナル分子を同定する。シグナル分子の標的となる転写因子を検索し、TAM の遺伝子発現に関する制御ネットワークの全体像、すなわち regulome を構成し、解析を行う。



### 4. 研究成果

TAM の解析に先立つ予備解析として、正常血球系細胞の分化系譜における転写制御ネットワークの解析を行った。その結果、未分化な血液幹細胞と、一段階分化の進んだ前駆細胞では、ネットワーク構造に違いがあることが明らかとなった。すなわち、血液幹細胞では転写因子間の相互的制御が盛んにおこなわれているのに対し、前駆細胞では限られた転写因子によって多数の転写因子が一方向的に制御されていた。このようなネットワーク構造の変化が、細胞が分化の過程で多分化能の喪失することと関連していると考えられる。

また、転写制御ネットワークの構造を解析することで、ネットワーク内のハブに位置して、中心的な役割を果たす転写因子を抽出することができた。既に細胞分化のマスター制御因子として知られている転写因子と一致しているものもあったが、いくつかの制御因子は今回の研究で新規にマスター制御因子として同定することができた。

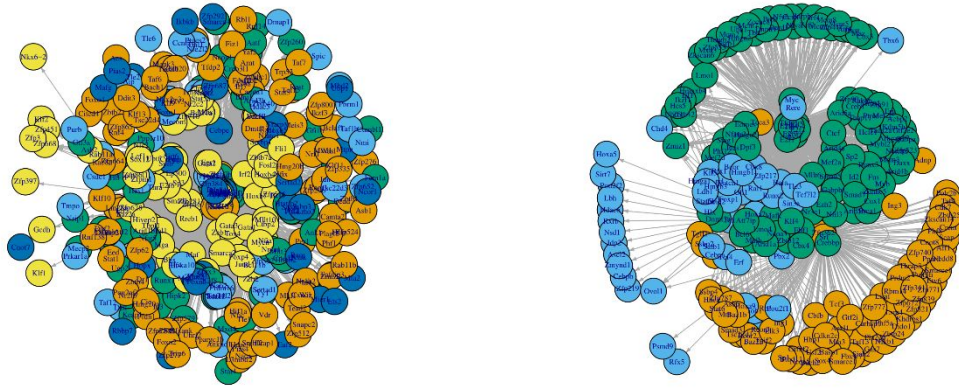


図 2 : 血液幹細胞と多分化前駆細胞の転写制御ネットワークの構造比較

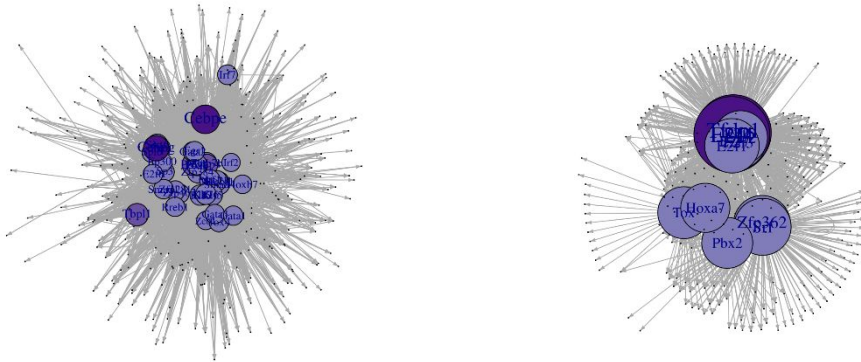


図 3 : 転写制御ネットワーク内で中心的な役割を果たす転写因子

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Jun Nakabayashi	4. 巻 14
2. 論文標題 Structural Changes in Transcriptional Regulatory Networks for Cell-Type-Specific Gene Expression during Hematopoiesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Biology and Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 144-153
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.46300/91011.2020.14.20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Jun Nakabayashi
2. 発表標題 Structural changes in transcriptional regulatory networks for cell-type-specific gene expression during hematopoiesis
3. 学会等名 24th International Conference on Circuits, Systems, Communications and Computers (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中林潤
2. 発表標題 Transcriptional Regulatory Networks (TRNs) of cell type specific gene expression in hematopoiesis
3. 学会等名 Society of Mathematical Biology (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------