


生体内エンハンサーリプログラミングによる個体生命機能の制御

	研究代表者	東京大学・大学院医学系研究科 (医学部)・教授
		山田 泰広 (やまだ やすひろ) 研究者番号: 70313872
研究課題情報	課題番号: 23H05485 研究期間: 2023年度~2027年度	キーワード: 生体内リプログラミング, エンハンサー, 細胞運命, がん, 老化

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

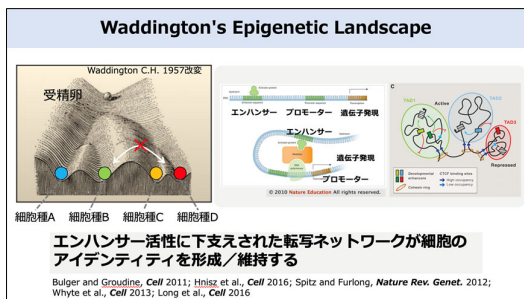
エンハンサーランドスケープの形成により細胞は分化し、エンハンサー活性の維持により細胞の運命は安定的に維持されている。したがって、生体内でエンハンサー活性を人為的に書き換えることで、それぞれの細胞運命のみならず様々な生命機能に介入できることが期待される。本研究では、まず、細胞種特異的に短期間の初期化因子の発現誘導が可能なマウスを作製し、生体内でエンハンサー活性を抑制するモデルを開発する。生体内で細胞運命の可塑性を亢進させ、細胞環境の変化に対する細胞運命転換や組織応答を評価する。再生、免疫応答など様々な生体応答や、がんや加齢関連疾患などの病態において細胞に記憶されたエンハンサーの書き換えを試み、個体生命機能への影響を評価する。生体の恒常性維持機構およびその破綻による疾患発症メカニズムの理解を目指すとともに生体内エンハンサーリプログラミングによる個体生命機能の制御技術の構築を目指す。



研究の全体像

研究の背景

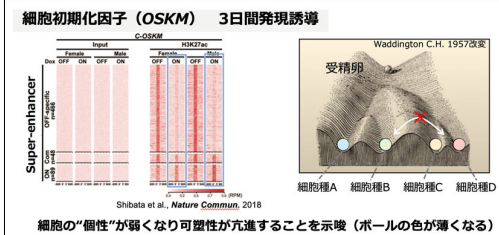
エンハンサー活性の総体であるエンハンサー・ランドスケープの形成により細胞は分化し、機能性を獲得する。また個々の体細胞の運命はエンハンサー活性の維持により安定的に維持されている (右図)。エンハンサー・ランドスケープの変化は組織幹細胞の活性化による組織再生や免疫細胞分化を介した炎症応答など多様な生体応答に重要な役割を果たす一方で、その異常は加齢関連病変やがんの原因となることが示されている。従って、エンハンサー活性を人為的に書き換えるエンハンサーリプログラミングにより、それぞれの細胞運命のみならず様々な個体生命機能に介入できることが期待される。



エンハンサー活性による体細胞の運命維持

研究代表者は、世界に先駆けて生体内で細胞初期化因子 (*Oct3/4, Sox2, Klf4, Myc*: OSKM) を誘導可能なマウスを作製した (Cell 2014, Nature Commun. 2018, 2019, 2021)。これらのマウスの解析により、細胞運命転換のはじめに初期化因子が細胞種特異的なエンハンサーへ集積し、その活性を強力に抑制することを見出した (Cell Reports 2022, Nature Commun. 2018)。

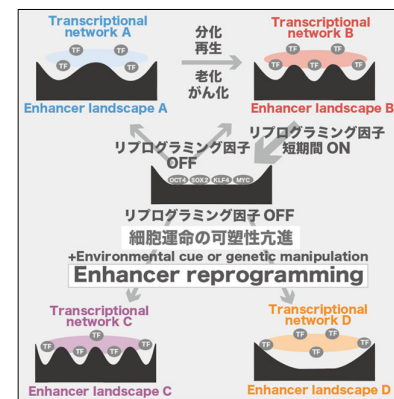
生体内でのOSKM短期誘導によるエンハンサー活性抑制



リプログラミングによるエンハンサー活性抑制

研究の目的

本研究では、まず、細胞種特異的に短期間の初期化因子の発現誘導が可能なマウスを作製し、生体内でエンハンサー活性を抑制するモデルを開発する。これらの先進的マウスモデルを駆使して生体内で細胞運命の可塑性を亢進させ、細胞環境の変化に対する細胞運命転換や組織応答を評価する。再生、免疫応答など様々な生体応答や、がんや加齢関連疾患などの病態において細胞に記憶されたエンハンサーの書き換えを試み、個体生命機能への影響を評価する。生体の恒常性維持機構およびその破綻による疾患発症メカニズムの理解を目指すとともに生体内エンハンサーリプログラミングによる個体生命機能の制御技術の構築を目指す。



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

最近の研究代表者を含む複数の研究により、リプログラミング技術による細胞運命転換がエンハンサーリプログラミングを起点として進行することが明らかとなった (Cell Reports 2022, Nature Commun. 2018)。本研究では、短期間の初期化因子の発現誘導により、生体内でエンハンサー活性を抑制する技術を開発する。確立した技術を利用して生体内で細胞の可塑性を亢進させ、周囲環境の変化に対する応答を解析することで、多彩な細胞から構成される組織の恒常性維持機構の理解を目指す。組織恒常性維持機構の破綻が様々な疾患を引き起こすと考えられており、疾患発症の分子基盤の解明に繋げる。さらに、エンハンサーリプログラミング技術を用いたエピゲノム制御による個体生命機能への介入の可能性を提示する。

細胞の初期化および分化過程は、遺伝子配列の使い方、すなわちエピゲノム制御の変化により進行する。研究代表者は、生体内細胞初期化システムを利用してマウス個体内で積極的にエピゲノム制御を変化させることで、様々な細胞運命転換が誘導可能であることを示してきた (Cell 2014, Nature 2017, Nature Commun. 2018, 2019, 2021)。実際に、正常細胞をがん細胞に変化させたり、逆にがん細胞を非がん細胞に運命転換できることを示した (Cell 2014, Nature Commun. 2021)。これらの結果は、エピゲノム制御の変化ががん化の原因となりうることを個体レベルで実証したもので、がんは遺伝子異常により発症するという定説に対して新たな可能性を提示したものである。さらに、リプログラミングによりエピゲノム制御に介入することで、遺伝子変異を持ったがん細胞ですらその細胞運命を転換可能であることを示した (Nature Commun. 2019)。本研究課題の核心をなす学術的な「問い」は、エピゲノム制御によりどこまで個体生命機能を制御できるのか、その限界を提示することである。例えば、遺伝子再構成による獲得免疫とは区別される免疫の記憶が注目されている。エピゲノム制御による免疫細胞分化の関与が示唆されているものの、その実態は十分に理解されていない。エピゲノムの人為的操作により変化させる免疫記憶や免疫応答を解析することで、免疫応答におけるエピゲノム制御の分子基盤を表出させるとともに、免疫応答制御技術の開発に発展させる。このように、研究代表者が行ってきたエピゲノム制御によるがん細胞運命制御の試みを免疫応答を含む様々な個体生命機能に適用させ、機能制御の可能性を示す。