

研究題目 炎症性腸疾患と関連する non-coding SNP の機能解析

研究組織

研究代表者：沖 真弥（京都大学大学院 医学研究科）

共同研究者：竹本龍也（徳島大学先端酵素学研究所）

【1】研究の概要

[1-1]本研究の目的・概要

炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎とクローン病に大別され、前者は大腸のみ、後者では小腸や大腸をはじめとするさまざまな消化管に慢性的な炎症を起こす。両者ともに遺伝的な要因も大きいため、ゲノムワイド関連解析 (GWAS) がさかんになされているが、他の疾患同様、一塩基多型 (marker SNP) の多くが non-coding 領域に存在するため、炎症性腸疾患との因果関係はほとんど説明できていないのが現状である。

申請者は、世界中で報告されたほぼ全ての ChIP-seq データを収集、計算、分析したデータを Web サービスとして公開している (ChIP-Atlas; <http://chip-atlas.org>; Oki et al 2018 *EMBO Rep*)。ここに収録された 800 種類以上の転写因子を含む、約 5 万件の human ChIP-seq データを活用し、さまざまな疾患関連 SNP に対する enrichment 解析をおこなったところ、炎症性腸疾患の marker SNP 周辺には血球分化や炎症反応に重要な転写因子が顕著に結合し、本疾患が自己免疫疾患であることと矛盾しない結果を得た。興味深いことにこれら複数の転写因子は、marker SNP の連鎖不平衡領域内で集中的に結合する「hotspot」を形成していた。このような hotspot は様々な転写因子を

結合し、遺伝子発現制御に必須と考えられるため、本研究ではその機能解析を行った。

[1-2]研究の方法・経過

マウスでも相同な hotspot 25 箇所のうち、全てのラインにおいて両アレルまたは片アレルを欠損したマウスを作出した。一部のラインのホモ欠損マウスを作出し、DSS 投与によって発症リスクを底上げしたうえで、炎症性腸疾患に見られる体重低下、下痢状の糞便や超組織の炎症などの表現型を解析した。

【2】研究成果

[2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

マウスでも相同な hotspot 25 箇所のいずれかを欠失したラインのうち、2 系統のホモ欠損ラインが体重低下、下痢状の糞便や超組織の炎症などの表現型を示した。

[2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

これまで、炎症性腸疾患と関連する non-coding SNP がいくつも見つまっているが、それらがなぜ発症につながるのか？というメカニズムはほとんど分か

っていない。このことは炎症性腸疾患だけでなくその他の疾患についても同様である。本研究では多くの転写因子を結合する hotspot に着目し、その欠損マウスを作出することにより、non-coding 領域に変異をもつ炎症性腸疾患モデルマウスの作出が期待できる。またこの研究手法はその他の疾患についても応用できるため、non-coding SNP に起因する発症メカニズムの解明を一気に進めることができる。

[3] 主な発表論文等

[3-1] 論文発表

- H. Yamamoto-Imoto, et al. (25 名中 8 番目). Age-associated decline of MondoA drives cellular senescence through impaired autophagy and mitochondrial homeostasis. *Cell Rep.* 38(9), 110444, 2022.
- Z. Zou, M. Iwata, Y. Yamanishi, S. Oki*. Epigenetic landscape of drug responses revealed through large-scale ChIP-seq data analyses. *BMC Bioinformatics.* 23(1), 51, 2022.
- M. Honda, S. Oki*, R. Kimura, A. Harada, K. Maehara, K. Tanaka, C. Meno, Y. Ohkawa. High-depth spatial transcriptome analysis by photo-isolation chemistry. *Nat Commun.* 12(1), 4416, 2021.
- R. Kimura, Y.U. Inoue, T. Kikkawa, M. Tatehana, Y. Morimoto, H. Inada, S. Oki, T. Inoue, N. Osumi. Detection of REST expression in the testis

using epitope-tag knock-in mice generated by genome editing. *Dev Dyn.* 251(3), 525-535, 2022.

2) [書籍]

- 本田瑞季, 沖 真弥. Photo-Isolation Chemistry: 光照射による高解像度かつ高感度なトランスクリプトーム技術. *実験医学.* 39(14), 2021.
- 沖 真弥, 大川恭行. 概論?空間トランスクリプトーム技術の最前線. *実験医学.* 39(14), 2021.

[3-2] 学会発表

- 沖 真 弥 . Photo-isolation chemistry による局所的高深度トランスクリプトーム解析. 第 127 回日本解剖学会. 2022/3/27. (招待)
- 沖 真弥. 時空間的な遺伝子発現制御のしくみを探る. 東京大学 理学系研究科 生物情報科学科・黒田研セミナー. 2022/2/10. (招待)
- 沖 真弥. Photo-Isolation-Chemistry (PIC) : 局所的な高深度トランスクリプトーム解析. 基礎生物学研究所・新規モデル生物開発センター・テクニカルワークショップ. 2022/2/1. (招待)
- 沖 真弥. 光単離化学(PIC)による高解像度かつ高深度の空間オミクス解析. JST-CRDS 俯瞰 ワーク ショップ . 2022/1/20. (招待)
- 沖 真 弥 . ChIP-Atlas update: Bisulfite-seq と ATAC-seq データを統合. 第 44 回日本分子生物学会年会. 2021/12/2. (招待)

沖 真 弥 . Data-driven and technical approaches to understand spatial gene regulation. 奈良先端大学院大学講義「バイオサイエンスにおけるビッグデータ」. 2021/11/30. (招待)

沖 真弥. 時空間的な遺伝子発現制御のしくみを探る. JST・理研共催 バイオDX シンポジウム. 2021/11/22. (招待)

沖 真 弥 . Data-driven and technical approaches to understand spatial gene regulation. 熊本大学リエゾンラボ研究会・HIGO 最先端研究セミナー. 2021/10/13. (招待)

沖 真 弥 . Data-driven and technical approaches to understand spatial gene regulation. 京都大学医学研究科・神経科学教育コース. 2021/9/27. (招待)

沖 真弥. 時空間的な遺伝子発現制御のしくみを探る. 日本生物工学会東日本支部 生物工学フォーラム. 2021/8/27. (招待)

沖 真弥. 空間的な遺伝子発現制御のしくみを探る. 第85 回日本循環器学会学術集会. 2021/3/27. (招待)

[3-3]成果資料等

なし

【4】今後の課題等

今後もそのほかの Hotspot の欠損ラインについてホモ変異マウスの作出と表現系解析をおこなう。