

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、昨年度に加えて 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 がいくつも見つかったが、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

Miyazawa, K., Ito, K., (22名), Oki, S., Akazawa, H., Kamatani, Y., Komuro, I. Trans-ancestry genome-wide analysis of atrial fibrillation provides new insights into disease biology and enables polygenic prediction of cardioembolic risk. *Nat Genet.* 2023.

Iwata, M., Kosai, K., Ono, Y., Oki, S., Mimori, K., Yamanishi, Y. Regulome-based characterization of drug activity across the human diseasesome. *NPJ Syst Biol Appl.* 8(1), 44, 2022.

Hino, Y., Nagaoka, K., Oki, S., Etoh, K., Hino, S., Nakao, M. Mitochondrial stress induces AREG

expression and epigenomic remodeling through c-JUN and YAP-mediated enhancer activation. *Nucleic Acids Res.* 50(17), 9765-9779, 2022.

Hirata, H., Kamohara, A., Murayama, M., Nishioka, K., Honda, H., Urano, Y., Soejima, H., Oki, S., Kukita, T., Kawano, S., Mawatari, M., Kukita, A. A novel role of helix-loop-helix transcriptional factor Bhlhe40 in osteoclast activation. *J Cell Physiol.* 237(10), 3912-3926, 2022.

Honda, M., Kimura, R., Harada, A., Maehara, K., Tanaka, K., Ohkawa, Y., Oki, S. Photo-isolation chemistry for high-resolution and deep spatial transcriptome with mouse tissue sections. *STAR Protoc.* 3(2), 101346, 2022.

Zou, Z., Ohta, T., Miura, F., Oki, S. ChIP-Atlas 2021 update: a data-mining suite for exploring epigenomic landscapes by fully integrating ChIP-seq, ATAC-seq and Bisulfite-seq data. *Nucleic Acids Res.* 50(W1), W175-W182, 2022.

Eguchi, R., Hamano, M., Iwata, M., Nakamura, T., Oki, S., Yamanishi, Y. TRANSDIRE: data-driven direct reprogramming by a pioneer factor-guided trans-omics approach. *Bioinformatics.* 38(10), 2839-2846, 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]

沖 真弥, 大川恭行. 光単離化学による高深度かつ高解像度トランスクリプトーム解析. 生物物理. 62(6), 2022.

沖 真弥, 大川恭行. Photo-Isolation Chemistry: PIC 法を用いた微小細胞集団での遺伝子発現解析. 月刊「細胞」. 54(10), 2022.

[3-2]学会発表

Shinya Oki. Photo-isolation chemistry for high-resolution and deep spatial transcriptome with tissue sections. IMGC 2023 RIKEN Symposium. 2023/3/30. (招待)

沖 真弥. 光単離化学 (PIC) による局所

的トランスクリプトーム解析. 第 100 回日本生理学会大会. 2023/3/16. (招待)

沖 真弥. Photo-Isolation Chemistry を用いた局所的なトランスクリプトーム解析. 第 67 回日本人類遺伝学会. 2022/12/15. (招待)

沖 真弥. 光単離化学による局所的高深度のトランスクリプトーム解析. 第 45 回日本分子生物学会. 2022/12/2. (招待)

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. ExCELLS セミナー. 2022/11/15. (招待)

沖 真弥. 空間的な遺伝子発現制御のしくみを探る. NGS EXPO 2022. 2022/10/19. (招待)

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. シングルセルゲノミクス研究会 2022. 2022/8/30. (招待)

沖 真弥. Photo-isolation chemistry for high-resolution and deep spatial transcriptome with tissue sections. 第 74 回日本細胞生物学会大会. 2022/6/29. (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。