

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と、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 1000 種類以上の転写因子を含む、約 10 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 箇所はいずれかを欠失したラインのうち、昨年度に加えて 3 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

Miyamoto, T., Kuboyama, K., Honda, M., Ohkawa, Y., Oki, S., Sawamoto, K. High spatial resolution gene expression profiling and characterization of neuroblasts migrating in the peri-injured cortex using photoisolation chemistry. *Front Neurosci.* 18, 1504047, 2025.

Nobusada, T., Yip, C.W., Agrawal, S., Severin, J., Abugessaisa, I., Hasegawa, A., Hon, C.C., Ide, S., Koido, M., Kondo, A., Masuya, H., Oki, S., Tagami, M., Takada, T., Terao, C., Thalath, N., Walker, S., Yasuzawa, K., Shin, J.W., de Hoon, M.J.L., Carninci, P., Kawaji, H., Kasukawa, T. Update of the FANTOM web resource: enhancement for studying noncoding genomes. *Nucleic Acids Res.* 53(D1), D419-D424, 2025.

Katoh, H., Kimura, R., Sekizuka, T., Matsuoka, K., Hosogi, M., Kitai, Y.,

Akahori, Y., Kato, F., Kataoka, M., Kobayashi, H., Nagata, N., Suzuki, T., Ohkawa, Y., Oki, S., Takeda, M. Structural and molecular properties of mumps virus inclusion bodies. *Sci Adv.* 10(49), eadr0359, 2024.

Nakamura, Y., ..., Oki, S., Tsunoda, T., Pitceathly, R.D.S., Taketomi, Y., Houlden, H., Murakami, M., Kato, Y., Saitoh, S. Biallelic null variants in PNPLA8 cause microcephaly by reducing the number of basal radial glia. *Brain.* 147(11), 3949-3967, 2024.

Zou, Z., Ohta, T., Oki, S. ChIP-Atlas 3.0: a data-mining suite to explore chromosome architecture together with large-scale regulome data. *Nucleic Acids Res.* 52(W1), W45-W53, 2024.

Cui, M., Yamano, K., Yamamoto, K., Yamamoto-Imoto, H., Minami, S., Yamamoto, T., Matsui, S., Kaminishi, T., Shima, T., Ogura, M., Tsuchiya, M., Nishino, K., Layden, B.T., Kato, H., Ogawa, H., Oki, S., Okada, Y., Isaka, Y., Kosako, H., Matsuda, N., Yoshimori, T., Nakamura, S. HKDC1, a target of TFEB, is essential to maintain both mitochondrial and lysosomal homeostasis, preventing cellular senescence. *Proc Natl Acad Sci USA.* 121(2), e2306454120, 2024.

2) [書籍]

鄒 兆南, 沖 真弥. ChIP-Atlas3.0: 世界最大のエピゲノムデータ解析インフラ. 実験医学. 42(16), 2024.

[3-2]学会発表

Shinya Oki. Photo-isolation chemistry for high-resolution and deep spatial transcriptome with tissue sections. 日本人類遺伝学会第69回大会. 2024/10/10.

Shinya Oki. Photo-isolation chemistry for high-resolution and deep spatial transcriptome with tissue sections. 第83回日本癌学会学術総会. 2024/9/19.

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5回眼科オミックス研究会. 2024/9/9.

沖 真弥. オルガネラのトランスクリプトーム解析. 第76回日本細胞生物学会大会. 2024/7/18.

沖 真弥. PIC: 局所領域に対する高深度 RNA-seq 技術. 千里ライフサイエンス技術講習会. 2024/6/27.

沖 真弥. エピゲノミクスデータの統合解析による先天異常や薬物作用機序の理解. scChmeRISC 2024. 2024/5/28.

沖 真弥. Photo-isolation chemistry for high-resolution and deep spatial transcriptome with tissue sections. 第21回幹細胞シンポジウム. 2024/5/25.

沖 真弥. PIC による局所的高深度トランスクリプトーム解析. 筋・骨・リウマ

チ3学会合同若手研究会. 2024/5/11.

[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。