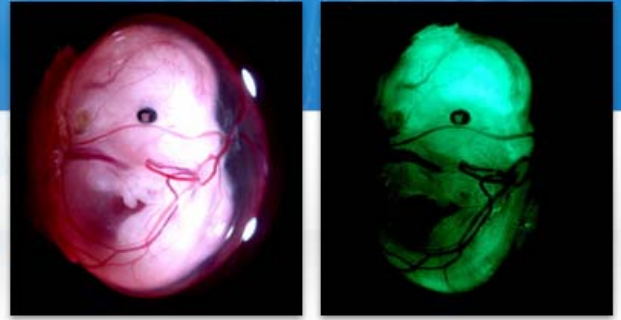


■ エピゲノム研究 — 環境により遺伝子に刷り込まれた“刻印”の解明をめざす —

群馬大学生体調節研究所
附属生体情報ゲノムリソースセンター

ゲノム科学リソース分野

HATADA Laboratory



疾患のエピゲノム解析

ゲノムプロジェクトによって遺伝子のことが良く調べられるようになり遺伝子の塩基配列の変化(変異)が様々な疾患を引き起こすことが調べつくされていきました。しかしながら、塩基配列の変化だけでは説明できない疾患があることがわかってきています。実は遺伝子にはエピゲノム(メチル化など)というスイッチがあり、環境によりそのオン、オフが変化し様々な疾患が引き起こされます。当教室では網羅的なエピゲノム解析を用いて生活習慣病などの環境の影響によっておこる疾患の原因遺伝子明らかにしようとしています(図)。

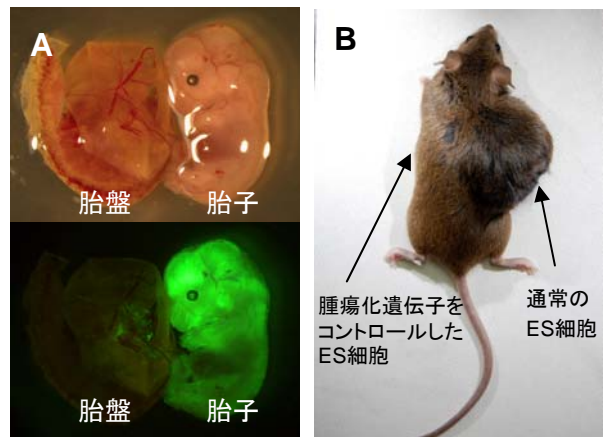


移植しても腫瘍化しにくいiPS細胞の開発

移植医療で用いられる多能性幹細胞(ES細胞やiPS細胞)は移植後、高頻度で腫瘍化することが問題となっています。原因の1つとして、腫瘍化遺伝子のスイッチがONの状態になっていることが挙げられます。このようなことから、私たちはこの遺伝子のスイッチをコントロールすることで移植しても腫瘍化しにくい多能性幹細胞を開発しています。

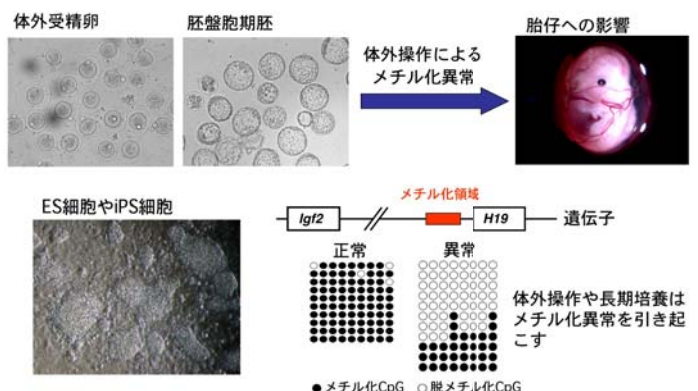
写真説明

- A. ES細胞やiPS細胞は胎盤を除く全ての組織に分化できる(緑色に光っているのがES細胞由来組織)。
- B. 通常のES細胞を移植すると腫瘍化するが(右)、腫瘍化遺伝子をコントロールしたES細胞は腫瘍化しにくい(左)。



体外操作胚やES(iPS)細胞におけるエピジェネティック異常

高度生殖補助医療(ART)の発展により不妊に悩む多くの夫婦が子供を授かるようになりましたが、体外受精や体外培養により受精卵にDNAのメチル化異常が生じることが分かってきました(図)。メチル化異常はAngelman症候群(AS)やBeckwith-Wiedemann症候群(BWS)を引き起こすことがあります。また、ES細胞やiPS細胞においても長期間培養すると同様の異常が観察されることが分かりました。私たちは、このような異常がどうして生じるのか、受精卵やES細胞を用いて研究しています。



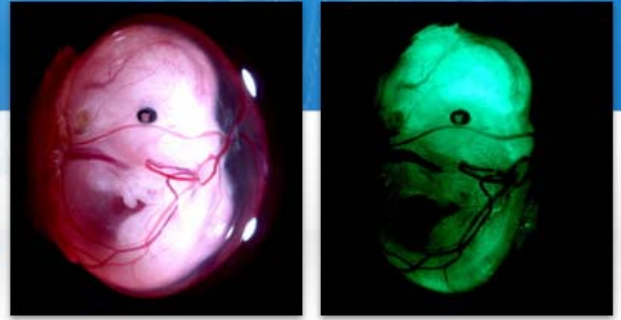
連絡先: hatada@gunma-u.ac.jp

群馬大学生体調節研究所
附属生体情報ゲノムリソースセンター

ゲノム科学リソース分野

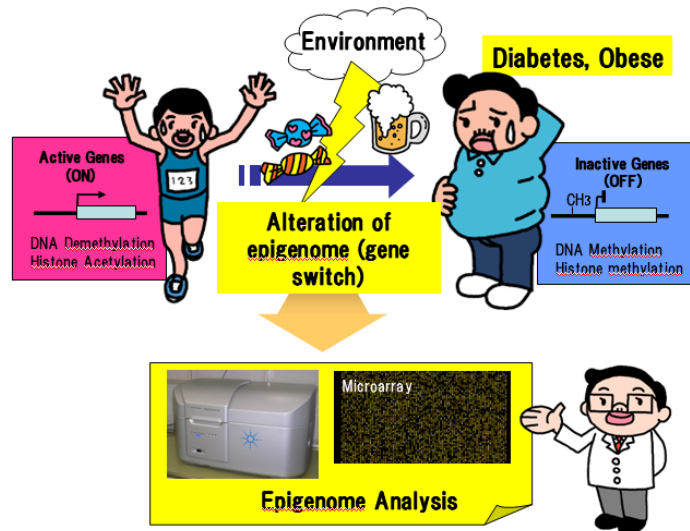
HATADA Laboratory

<http://epigenome.dept.showa.gunma-u.ac.jp/~hatada/>



Epigenome analysis of diseases

It has been long time after starting extensive genetic analysis of human diseases. However, some of the diseases are found not to be caused by genetic changes rather by the alteration of epigenome which is the switch of the genes. Aberrant changes of epigenome caused by environments results in several diseases like diabetes. We are going to clarify the causative genes for diabetes and obese by massive analysis of the epigenome (Figure).



Development of iPS cells that do not form tumors after transplantation therapy

Differentiated tissues derived from pluripotent stem cells (ES & iPS cells) unfortunately form tumors with considerable frequency after transplantation therapy. In most cases, tumor genes are epigenetically activated in these tumors. We are now trying to establish ES cell lines that do not form tumors after transplantation by regulating epigenetic modifications.

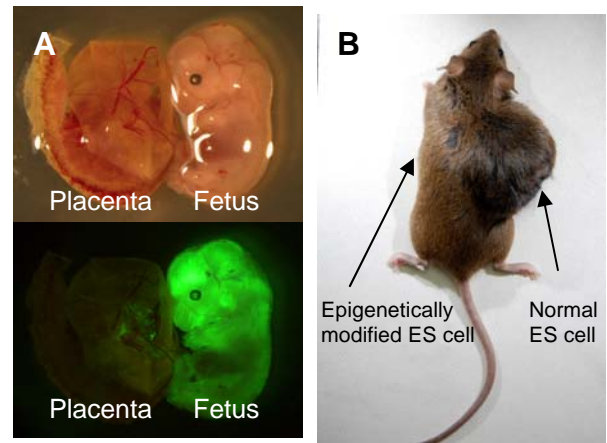


Figure A. ES and iPS cells can differentiate to all of tissues except for placenta (GFP positive: ES cell derivatives). **B.** Normal differentiated ES cells form tumors (right), but epigenetically modified ES cells do not show tumorigenesis (left).

Epigenetic abnormalities in *in vitro* manipulated embryos and ES(iPS) cells

A lot of couples have children by the favor of assisted reproductive technology (ART); however, epigenetic abnormalities are often seen in these *in vitro* manipulated embryos. Methylation abnormalities increase the risk of diseases such as Angelman Syndrome (AS) and Beckwith-Wiedemann Syndrome (BWS). ES cells and iPS cells cultured for a long term *in vitro* also show methylation abnormalities. We are now studying why these abnormalities occurred *in vitro*.

