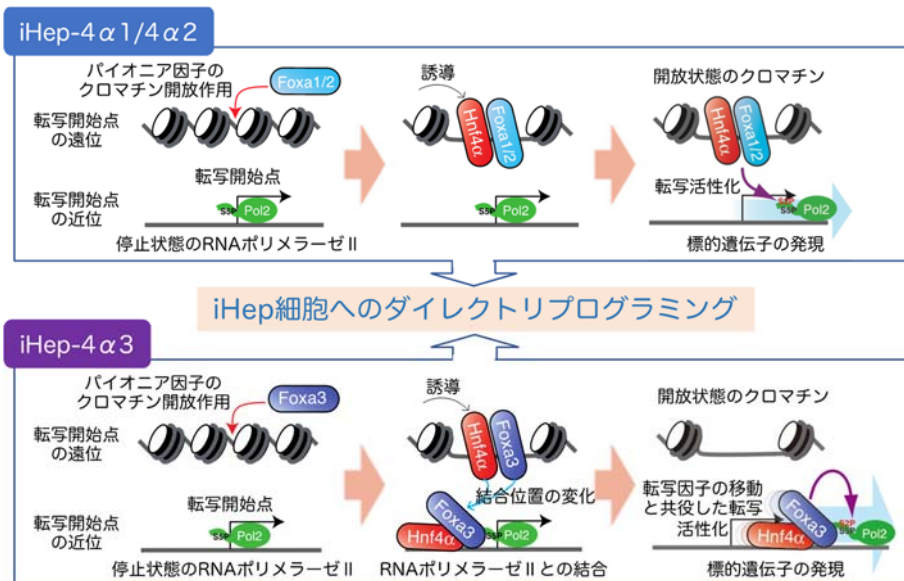


## 肝細胞へのダイレクトリプログラミングを誘導する分子メカニズムの解明 ～ 転写因子の新規作用機序の発見 ～

九州大学生体防御医学研究所の鈴木淳史教授、堀澤健一助教らの研究グループは、同研究所の大川恭行教授、京都大学の長崎正朗教授、国立国際医療研究センターの植野和子研究員との共同研究により、線維芽細胞から肝細胞への直接的な運命転換（ダイレクトリプログラミング）を制御する分子メカニズムの解明に成功しました。

鈴木教授らは、2011年にマウスの皮膚から抽出した線維芽細胞に2つの転写因子<sup>※1</sup>（Hnf4 $\alpha$ とFoxa1、2、3のいずれか1つ）を導入することで、線維芽細胞を肝細胞の性質を有する「iHep細胞」へと変化させることに成功しました（Sekiya and Suzuki, *Nature*, 2011）。本研究では、iHep細胞誘導因子である2つの転写因子の挙動を詳しく解析するとともに、線維芽細胞が肝細胞の運命を獲得する過程で生じる遺伝子発現変化やクロマチン<sup>※2</sup>状態変化、エピゲノム状態変化などを統合的に解析し、転写因子のDNAへの結合から始まる一連のダイナミックな細胞状態変化の全容を解明することができました。興味深いことに、iHep細胞誘導因子の1つであるFoxa3が、同じファミリーに属するFoxa1やFoxa2とは異なる様式で標的遺伝子の発現を誘導することが判明しました。本研究において、Foxa3がFoxa1やFoxa2と同じパイオニア因子<sup>※3</sup>としてクロマチン構造を開くことが明らかになりましたが、Foxa3はその後速やかに転写開始点付近に転位してRNAポリメラーゼII<sup>※4</sup>と結合し、一緒にDNA上を動くことで標的遺伝子の転写を活性化することがわかりました。この特徴的なFoxa3の作用機序は、Hnf4 $\alpha$ とFoxa3を用いたiHep細胞誘導に必要不可欠であることも判明しました。RNAポリメラーゼIIと転写因子の機能的な結合はFoxa3以外の転写因子でも起こりうることから、細胞運命制御に関連する他の転写因子にも同様の働きが今後明らかになるかもしれません。本研究で明らかとなったiHep細胞の誘導メカニズムは、iHep細胞の質の向上や安全性の担保など、iHep細胞の医療応用において重要な知見になるだけでなく、肝細胞の分化機序やその破綻による病気の発症機構の解明にもつながると考えられます。

本研究成果は、2020年8月5日(水)午前0時(日本時間)に米国科学雑誌『Molecular Cell』オンライン版に掲載されました。



※ Hnf4 $\alpha$ とFoxa1、Hnf4 $\alpha$ とFoxa2、Hnf4 $\alpha$ とFoxa3の組み合わせで作製したiHep細胞をそれぞれiHep-4 $\alpha$ 1、iHep-4 $\alpha$ 2、iHep-4 $\alpha$ 3と呼ぶ

**研究者からひとこと：わずかに2つの転写因子が如何にして細胞の運命を急速かつ急激に変化させるのか、本研究ではその大枠を解明することができました。研究の立案から9年という長い時間を要しましたが、我々が見つけたiHep細胞に何が起きているのかを多面的に解析し、それらを統合し理解するためには必要な時間だったと思います。「ダイレクトリプログラミング」という事象にはまだまだ多くの謎が隠されていますので、今後も研究を進め、iHep細胞の医療応用や肝臓学の発展に貢献したいと考えています。**

【お問い合わせ】 生体防御医学研究所 器官発生再生学分野 教授 鈴木淳史

TEL:092-642-6449 FAX:092-642-6444 Mail:suzukicks@bioreg.kyushu-u.ac.jp

## 【用語の解説】

### ※1 転写因子

DNA に結合して遺伝子の発現を調節するタンパク質であり、標的遺伝子に応じて多様な種類、組み合わせがある。

### ※2 クロマチン

真核生物の核内に存在する DNA とタンパク質の複合体であり、ヒストン 8 量体に DNA が巻き付いたヌクレオソームを基本構造としてもつ。

### ※3 パイオニア因子

高度に密集したクロマチン構造に結合してそれを弛緩させ、抑制されていた遺伝子発現を活性化する状態を作りうる特殊な転写因子のことを指す。

### ※4 RNA ポリメラーゼ II

多数のサブユニットからなるタンパク質複合体を形成し、真核生物の核内でメッセンジャーRNA の転写を担う。

## 【論文情報】

雑誌名 : Molecular Cell, 2020.

論文名 : The dynamics of transcriptional activation by hepatic reprogramming factors

著者名 : Horisawa K., \*Udono M., \*Ueno K., Ohkawa Y., Nagasaki M., Sekiya S., Suzuki A.  
(\* Co-second author)

## 【研究助成金情報】

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) 「再生医療実現拠点ネットワークプログラム (幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム) 」 (2019 年度~2021 年度)、同「AMED-CREST (エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出) 」 (2011 年度~2016 年度)、同「肝炎等克服実用化研究事業」 (2015 年度~2017 年度)、同「難治性疾患実用化研究事業」 (2017 年度~2019 年度)、日本学術振興会「科学研究費助成事業 (JP16H01850、JP16K08592、JP18H05102、JP19H01177、JP19H05267、JP20H05040) 」、九州大学生体防御医学研究所共同利用・共同研究拠点「多階層生体防御システム研究拠点」などの支援を受けました。

## 【お問い合わせ先】

### <研究内容に関すること>

鈴木 淳史 (すずき あつし)

九州大学 生体防御医学研究所 器官発生再生学分野 教授

TEL : 092-642-6449 FAX : 092-642-6444

Mail : suzukicks@bioreg.kyushu-u.ac.jp

### <AMED 事業に関すること>

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

再生・細胞医療・遺伝子治療事業部

再生医療研究開発課

TEL : 03-6870-2220

Mail : saisei@amed.go.jp

### <報道に関すること>

九州大学 広報室

Mail : koho@jim.kyushu-u.ac.jp