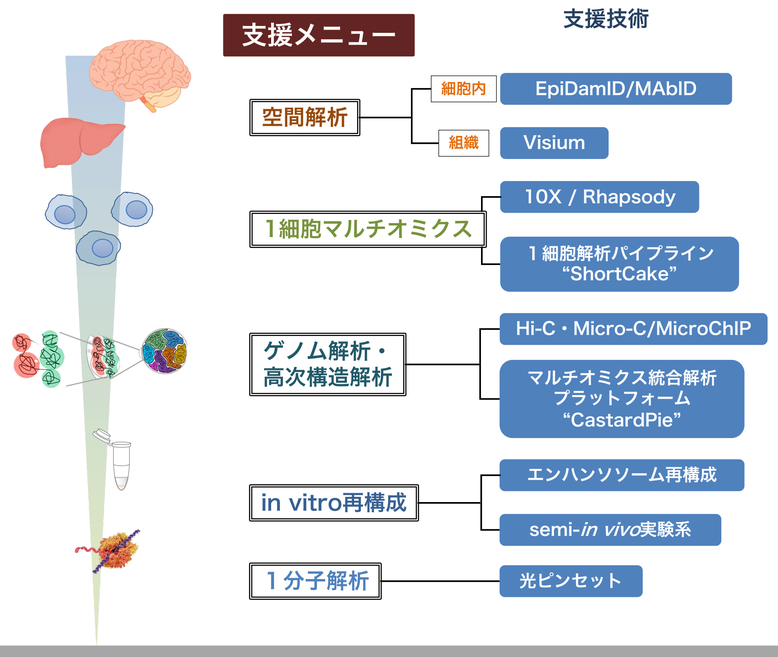
発現・機能解析ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
白髭　克彦（東京大学　定量生命科学研究所・所長/教授）

先端エピゲノミクス・１細胞解析支援

補助事業分担者（所属・職名）
木村　宏（東京科学大学　総合研究院・教授）、中戸　隆一郎（東京大学　定量生命科学研究所・准教授）



概要

我々のグループでは、**生命活動を１分子のレベルから組織のレベルまで一気通貫に支援を行える体制**を作ることを目指し、転写とその制御機構のマルチオミクス解析を中心としてさまざまな技術で支援を行っている。（1）１分子解析支援では、国内唯一の生体分子の１分子解析に特化した光ピンセット顕微鏡を用いて、１分子レベルでタンパク質の挙動を観察・測定することができる。（2）ゲノム解析・クロマチン高次構造解析支援では、Hi-C・Micro-C法やATAC/MNase-seqをはじめとしたゲノム解析技術を用いて、クロマチンの構造変化やトランスクリプトームの変化の高解像度な追跡を行った。また（3）１細胞マルチオミクス解析支援では、組織を構成する細胞のクラスタリング解析を提供している。さらに、 EpiDamIDやMAbIDなどの独自開発の手法や、visium等の既存の空間解析技術によって組織内の位置情報とオミクス情報の同時解析をおこなう（4）空間的遺伝子制御解析支援も行っている。いずれの支援項目においても、**実験手法の選定からサンプルの調製、NGSを用いた解列解読とデータ解析まで一貫した支援**を提供している。

支援の内容と成果

支援件数と内訳（2022.4~2026.9）

コンサルティング数	通常支援数 （成果公開）				企業利用・成果占有利用数			
	支援中	支援完了	支援未達	計	支援中	支援完了	支援未達	計
41	26	10	3	39	0	2	0	2

(1). 1分子解析	3
(2). ゲノム・クロマチン 高次構造	23
(3). 1細胞マルチオミクス	12
(4). 空間的遺伝子制御	3

*複数メニューにわたる支援はそれぞれでカウント

(1). DNA–タンパク質相互作用の1分子解析支援

共焦点顕微鏡一体型光ピンセット装置C-trapは、DNAやタンパク質を1分子レベルで直接操作・観察することが可能。複数の光トラップを用いたDNAの操作、ピコニュートン領域の力学測定、蛍光観察を同時に行えるほか、マイクロ流体回路を利用して、測定中にバッファー交換や化合物の添加・除去を行うことができる。支援内容は、対象分子や研究目的に応じてコンサルティングにより設計し、支援希望者から提供されたタンパク質を用いてDNA–タンパク質結合の可視化、DNA凝縮、分子張力と蛍光強度の定量などに対応した。本支援は令和6年度から新たに開始した。

(2). ゲノム解析支援・クロマチン高次構造解析支援

ゲノム解析支援では、Cut&Tag、ATAC-seq、spike-in ChIP-seq、長鎖シーケンス、small RNA-seq、Rep-seqなど、当グループが保有するあらゆるゲノム解析・発現解析技術を用いて支援希望者の研究に必要なNGS解析支援を行った。またクロマチン高次構造解析支援では、Hi-Cおよびその発展技術であるMicro-C、HiChIP、MicroChIP、Pore-C等を用い、細胞核内のゲノム三次元構造を解析した。いずれの支援においても、コンサルティングを通じた実験計画の策定、提供試料からのライブラリ調製、次世代シーケンサーによる配列決定とデータ解析までを一貫して支援した。各支援ごとに試料調製や実験条件の最適化に加え、支援先研究者への実験・データ解析技術の移転も行った。

(3). 1細胞マルチオミクス解析支援

本支援では、1細胞RNA-seq、1細胞ATAC-seq、1細胞TCR/BCRレパトア解析、CITE-seq、およびこれらを組み合わせたマルチオミクス解析を実施した。支援希望者とのコンサルティングに基づき、研究目的に適した解析系を選定するとともに、組織や臨床検体からの細胞懸濁液の調製、1細胞ライブラリ作製、次世代シーケンサーによる配列解読、リードのマッピングなどの一次解析、細胞クラスタリング、細胞種同定、発現変動解析、細胞分化軌道・RNA velocity解析、細胞間相互作用解析などの高次解析までを一貫して支援した。解析には10X Genomics ChromiumおよびBD Rhapsodyを用い、独自に開発した解析プラットフォームShortCake等も活用した。また、支援先研究者が取得データを自ら解析できるよう、実データを用いた情報解析技術の移転も行った。

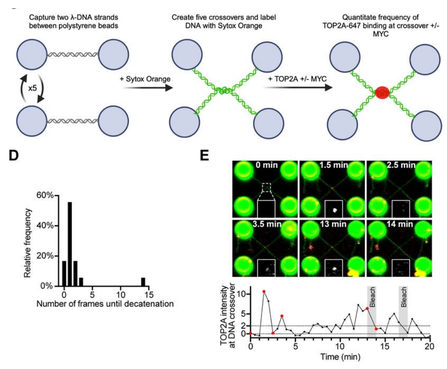
(4). 空間的遺伝子制御解析支援

この支援では、組織切片上の位置情報と各位置のトランスクリプトーム情報を対応させるVisium法、標的分子の顕微鏡上の局在とゲノム上の結合プロファイルを同一試料から取得するChIL-seq/MAbID法、遺伝子コード型修飾特異的プローブMintbodyを用いたエピゲノム解析法やDNAメチル化解析を同時に行うEpiDamIDなど多くの方法を支援メニューとして提供した。試料調製と顕微鏡観察は主に木村グループと支援希望者が共同で実施し、配列解読と情報解析は白髭・中戸グループを含む全グループが連携して行った。また本支援ではアカデミア以外にも、株式会社ミルボンの毛髪の加齢変化に関する研究を空間的遺伝子発現解析とscRNA-seqにより支援した。

MYCの新機能の発見：TOP2Aの基質探索を促進 単一分子でDNAデカテネーションを観察

（Cameron et al., *Nat. Comm.* 2026）

人工的に絡ませたDNAをTOP2Aが解いていく様子を1分子で観察



TOP2AがATPとMycの存在下で効率的にDNA の絡まりを解消していく様子を1分子で解明

MYC が TOP2A の基質検出を促進する

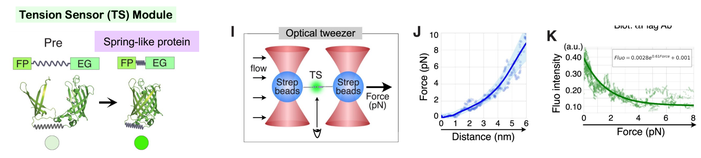
MYC高発現腫瘍で**TOP2Aに依存した転写促進・トポロジー解消**
＞ **腫瘍の転写／複製ストレス適応**の理解へ

新たな張力センサープローブの開発：心筋の“張力地図”を描く

（Hirai et al. *Communications Bio.*）

Tension sensor moduleの開発

EGFPをバネ状のタンパク質で分割し、加えられた力を蛍光強度で計測する



1) 発生・恒常性・病態で「力がどこで破綻するか」を可視化
- 心臓：収縮/負荷変化に対するZ-discや接着構造の張力再配分
- 肝臓：胆汁うっ滞・繊維化などによる接着・細胞骨格張力変化
- 創薬における安全指標

2) 構造タンパク質による力学ネットワークの解明
様々な分子がどう分担・分散して組織を守っているかを明らかにする
（αCatenin, αActinin以外への応用）

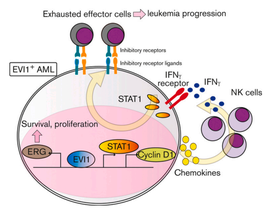
3) “生体テンション地図（tension atlas）”の作成
臓器・組織スケールでのテンション分布の体系化を実現するための基礎技術

心筋収縮に伴うTS moduleの蛍光の変化
Cardiomyocyte: αActinin-TS

αActinin, αCateninへ導入

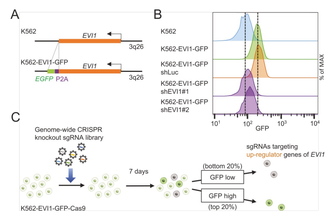
急性骨髄性白血病の新たな制御因子を同定：CRISPRスクリーニングによる治療標的の探索

（Masamoto et al., *blood advances*. 2023、Hayashida et al., *Oncogene*. 2026）



造血幹細胞の維持に重要な転写因子EVI1

AMLにおいては化学療法抵抗性と免疫抑制環境を促進することを発見
＞ 新たな治療標的

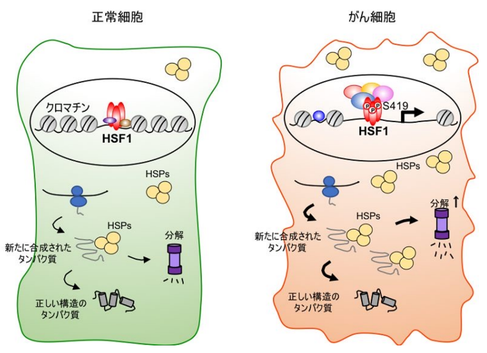


EVI1-GFPの発現促進/抑制因子をCRISPRスクリーニングによって同定

転写因子ZFP91はEVI1の高発現を維持し白血球増殖を支えることを発見
＞ 新たな治療標的

ストレス応答機構をがんが“乗っ取る”：HSF1リン酸化がクロマチン高次構造を制御

（Fujimoto et al., *Nat. Comm.* 2022）



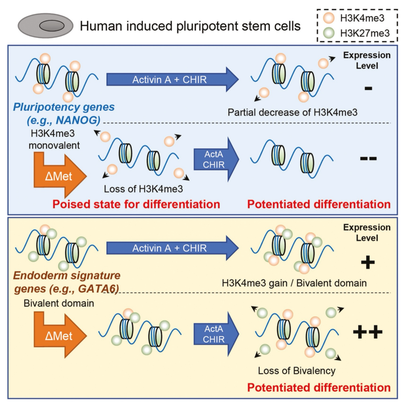
熱ショックタンパク質（HSP）の転写を活性化する**HSF1**が、
- リン酸化によってヒストンアセチル化複合体をHSPプロモーターにリクルート
- アセチル化を認識するTIP60を呼び込み、ヒストンユビキチン化を誘導
- これによりHSPプロモーターの高次構造を制御し、HSPの発現量と細胞内タンパク質のフォールディングを適切に管理

していることを発見。

さらに、この経路が**メラノーマ細胞**で恒常的に活性化し、細胞増殖および**腫瘍形成を促進**することを発見

一過的メチオニン欠乏でiPSの分化効率上昇：栄養環境変化がエピゲノムに影響

（Ozawa, et al., *Stem Cells,* 2023）



ヒトiPS細胞はメチオニン要求性が高く、メチオニンを除くと細胞内のSAMが急速に低下

H3K4me3が大きく減少

特に**多能性維持遺伝子**やTGF-βシグナル、コレステロール生合成関連のTSS周辺で顕著

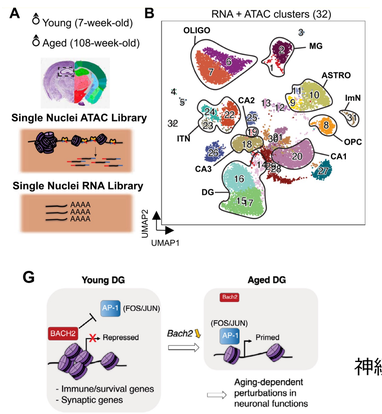
分化誘導

GATA6などの**内胚葉系遺伝子**がより強く誘導

＞ **iPS細胞の誘導技術**の進歩に重要な発見

脳老化はエピゲノムから始まる：transcriptomeに先行してクロマチン状態が変化

（Bilgic, et al., *Aging Cell,* 2025）



若齢マウスと老齢マウスの脳の海馬でマルチオミクス解析を実施
scRNA-seq、scATAC-seq、CUT&Tag（ヒストン関連９種）

神経機能に関わる遺伝子群で、**クロマチン状態は老化で変化しているのに、RNA発現量にはまだ変化が出ていない遺伝子が多数**

歯状回ニューロンの加齢変化では転写因子BACH2を候補因子として同定

脳老化はRNA-seqだけを見ていると見逃す

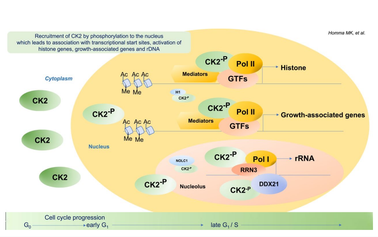
神経変性疾患への「脆弱性」が疾患発症以前から形成

AMED他事業連携：CK2の新たな役割の発見 細胞周期関連遺伝子の制御とがん悪性化

（Homma, et al., *Life Science Alliance,* 2023）

ハウスキーピングキナーゼであるCasein Kinase 2a (CK2a)が、細胞周期関連遺伝子を活性化する詳細なメカニズムを解明

分裂刺激 → CK2α Ser7 リン酸化 → 核移行
→ 細胞周期特異的CK2複合体形成 → TSSへの結合
→ ヒストン産生/ growth genes / rDNA activation → **細胞周期進行**



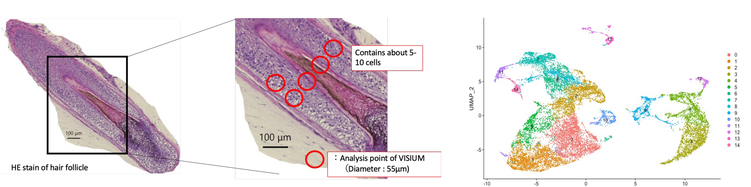
さらに

乳がんでは**CK2の核内蓄積**が見られる

がんでCK2αが核に蓄積することが、異常増殖を支える分子機構の一つになり得る

AMED橋渡し研究戦略的推進プログラム事業との連携

企業連携：黒髪/白髪のマルチオミクス解析から白髪化の原因を探る



(株)ミルボンとの連携

黒髪・白髪で１細胞RNA-seq解析、空間遺伝子発現解析(Visium)、頭皮のメタゲノム解析のマルチオミクス比較を実施。

候補となるトランスクリプトームの変化と、白髪化に関連が疑われる慢性的頭皮炎症に寄与する未記載バクテリアの同定に成功

本演題発表に関連し、開示すべき利益相反関係にある企業・団体等はありません。