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

空間解析 — AIを用いた抗体プローブ開発の効率化・プローブ発現マウスの作製・scMAbIDの開発

１細胞マルチオミクス — １細胞マルチオミクス解析ツール「ShortCake」の開発・公開・更新、クラスタリング高速化技術

ゲノム解析・高次構造解析 — マルチオミクス解析ツールCustardPyの開発/公開、AIによる応答配列・位置探索、Micro-C/MNase-seq同時解析技術、DNAスーパーコイル検出技術、ハイスループットMicro-C

１分子解析 — 光ピンセットを用いた1分子解析技術支援の開始、様々なDNA基質の開発、転写制御装置の

in vitro再構成 — in vitro再構成と１分子観察、TIRFを用いた１分子並列観察

空間的遺伝子発現制御技術では、前期BINDSから継続して開発しているEpiDamIDやMAbIDなどの抗体ベースの空間解析について、律速段階であった抗体開発の、AIを用いた効率化とその実験解像度向上・並列化に成功し、多くの論文成果を得た。**１細胞解析技術**では、支援希望者自身が最新のツールで解析できるための解析パイプラインの整備と、多数試料を扱う際の細胞クラスタの自動アノテーション技術を開発し、解析技術の効率化/標準化とアクセシビリティ向上に重点を置いた開発を行った。**ゲノム解析・クロマチン高次構造解析**では、ソフトウェア、実験手法の両面において様々な新規技術を開発した。特に、Hi-C/Micro-C、ChIP-seq、RNA-seqなど異種のゲノムオミクスデータを統一的に処理し、サンプル間の類似性や差異を定量比較できるマルチオミクス解析基盤としてCustardPyを開発、これを用い多くの新たな知見を得るとともにツールを公開した。また、大規模言語AIにゲノム中の目的タンパク質の結合位置を学習させ、あらためてそのタンパク質の結合位置・応答配列を予測させることで、従来的なアプローチでは見つけられない遠位応答要素を検出することが可能になった。また今回の事業では光ピンセットを用いた**１分子解析**を高度化技術として新たに支援提供を開始し、様々なDNAテンプレート上で目的のタンパク質の観察・測定・操作を行える環境を整えた。加えて他にもこの紙面上で紹介しきれない数多くの新規技術の開発に成功している。

空間遺伝子制御解析技術の高度化

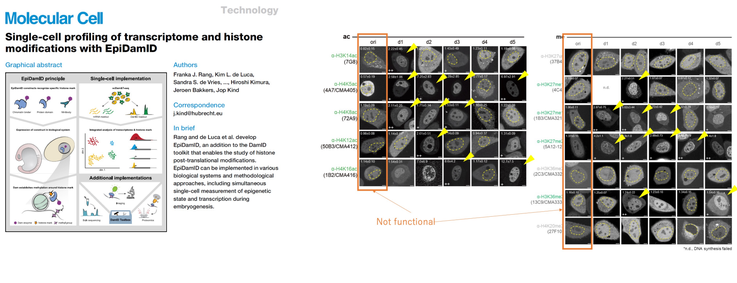
AI-assisted intrabody（細胞内scFv）設計で プローブ開発を “運まかせ → 工学” に

(Galindo et al. *Science Adv.* 2026)

細胞内で動くintrabody/mintbodyを高成功率で作製 → EpiDamID／ライブ解析のプローブを拡張

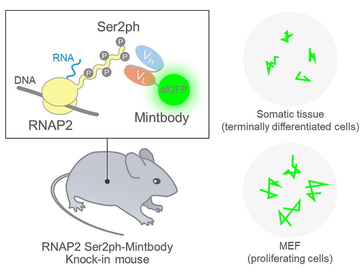
従来のボトルネック
・細胞内（還元環境）でscFvが折りたたみ不良/凝集 → 成功率が低い
今回の高度化（AI＋実験）
・AF2→ProteinMPNNでframework再設計（CDR近傍固定）＋生細胞スクリーニング
支援に直結するインパクト
・**intrabody 19/26成功（73%）／ヒストン修飾mintbody 17/24成功**

BINDS高度化としての提供
① 設計：抗体配列→候補生成（AI）
② QC：生細胞で局在/FRAP等 → 最適化
③ 実装：Dam融合（EpiDamID等）＋配布（SOP/テンプレ）



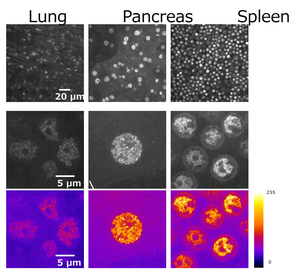
全身の細胞で転写伸長中のRNAポリメラーゼIIを可視化・検出できるマウスの作製

伸長型RNAポリメラーゼIIを認識する
Mintbodyを全身で発現するマウスを作成





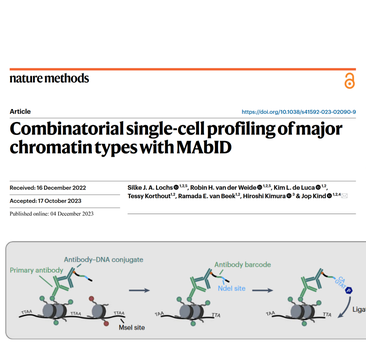
Organization and Dynamics of Transcription Elongation Foci in Mouse Tissues
Matsuda et al.
J. Mol. Biol. 438(1), 169395 (2026)

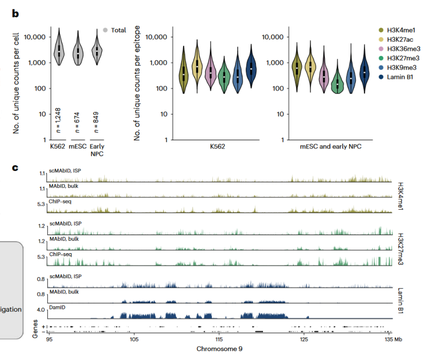


任意の組織・細胞ごとの転写の状態をリアルタイムで検出可能

単一細胞で複数のタンパク質や修飾の同時プロファイリング: scMAbID

BINDS Iで開発した“ChIL-seq”技術の発展型：
単一細胞で**６種類**の標的のマルチオミクス同時解析が可能



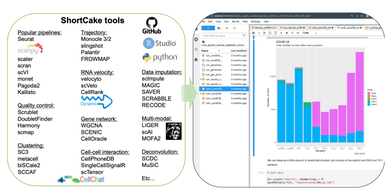


対応可能な抗体をスクリーニングし、適用可能な標的をさらに増やすことを目指している

１細胞解析技術の高度化

ShortCake: １細胞マルチオミクス解析プログラムの高度化

- ２次解析に必要なツールを網羅した統合解析パイプラインの整備・公開



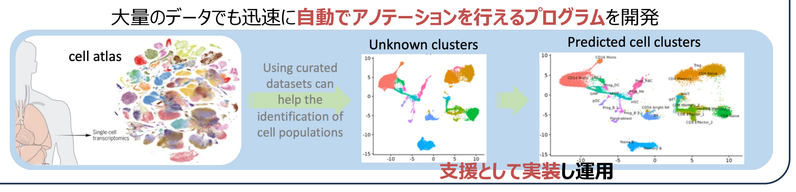
🎂 ShortCake
申請者が自らデータの２次解析を行うことを支援
→　人材育成
　＆２次解析の負担軽減

120＋の最新解析ツールを共通プラットフォーム上で実行可能

- Cell atlasデータをリファレンスとした細胞の自動アノテーション

一般的にクラスタのアノテーションを行うには、クラスタ数の定義や適切な細胞種の同定など、専門家のサポートが必要 ＞　時間も手間もかかる

大量のデータでも迅速に**自動でアノテーションを行えるプログラム**を開発

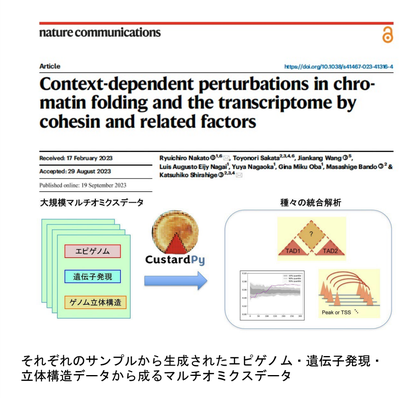


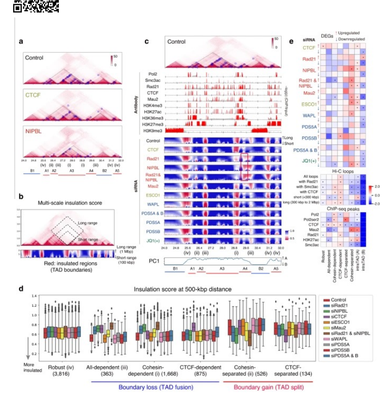
支援として実装し運用

ゲノム・高次構造解析技術の高度化

新規立体構造/マルチオミクス解析手法CustardPyの開発

「多数のサンプルから生成されるマルチオミクスデータを横断的に解析し、統一的な環境下で比較する」新規のゲノム解析手法「CustardPy」を開発・公開
（https://custardpy.readthedocs.io/en/latest/）





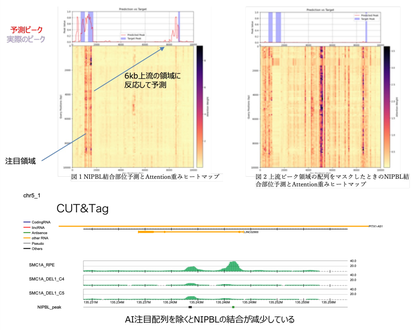
それぞれのサンプルから生成されたエピゲノム・遺伝子発現・立体構造データから成るマルチオミクスデータ

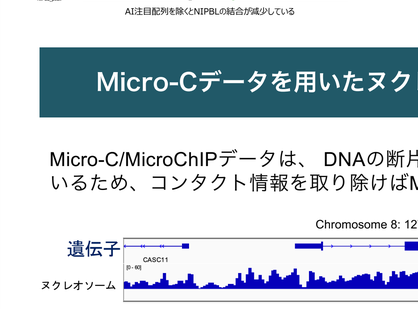
(1)「因子間の類似性を比較する」ことにより、関連因子群の協調的な機能・独立した機能を推定する
(2)マルチオミクスデータ解析によって、立体構造の変化が遺伝子発現の変化と直接的な相関があるどうかを分析

CustardPyは公開されているほか、BINDS支援の解析ツールとしても実装

大規模言語AIモデルを用いた 結合因子塩基配列探索の新規アプローチ

ゲノム塩基配列からDNA結合タンパク質の結合部位を予測する新手法
- ゲノム配列＋H3K27acからNIPBL–MAU2結合（ゲノム3D構造の要）を予測
- 6塩基モチーフでは説明できない、広い文脈を読んでいる



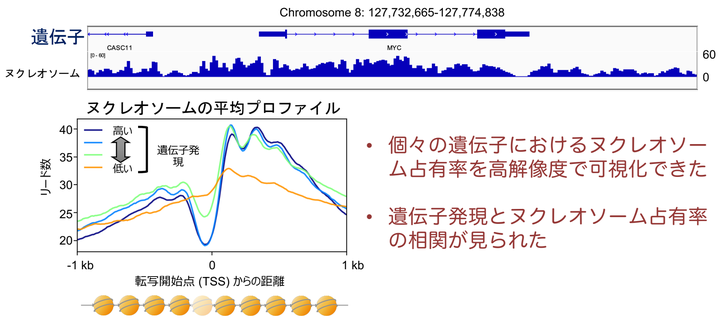


- しばしば予測ピーク位置とは**5～6kbp程度以上離れた位置**（結合制御候補領域）**の何らかの特徴に反応**している
- 実際にAIの遠位注目配列を除くと**結合が減少する**ことを確認

＞　**従来型アプローチでは見つけ出せない制御配列、様式を予測することができる**

Micro-Cデータを用いたヌクレオソーム占有率の網羅的解析

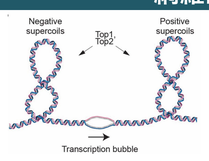
Micro-C/MicroChIPデータは、 DNAの断片化にMicrococcal Nucleaseを使用しているため、コンタクト情報を取り除けばMNase-seqデータを抽出できる



- 個々の遺伝子におけるヌクレオソーム占有率を高解像度で可視化できた
- 遺伝子発現とヌクレオソーム占有率の相関が見られた

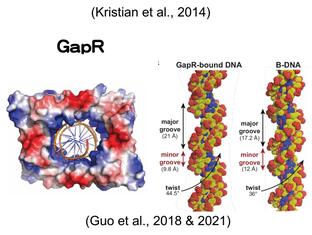
高次構造とオープンクロマチンのマルチオミクス解析が可能！

DNA positive supercoilingを 網羅的に同定する手法の開発

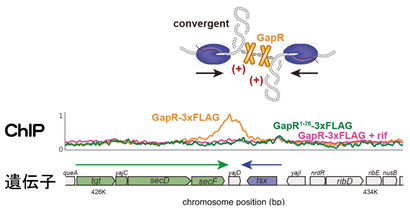


(Kristian et al., 2014)

- DNA supercoilingはタンパク質の結合、遺伝子発現制御、DNA複製、染色体高次構造等に大きな影響を与える
- 特にRNAポリメラーゼの進行方向にはpositive supercoilingが生ずる



(Guo et al., 2018 & 2021)



positive supercoiling DNAに結合するGapRをプローブとして
ヒト染色体上のpositive supercoiling 部位を網羅的な同定に成功

１分子解析技術の高度化

新規支援メニュー

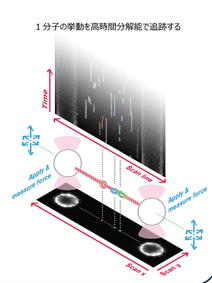
光ピンセットを用いたDNA-タンパク質相互作用の１分子観察

LUMICKS C-trap 光ピンセット 1分子顕微鏡

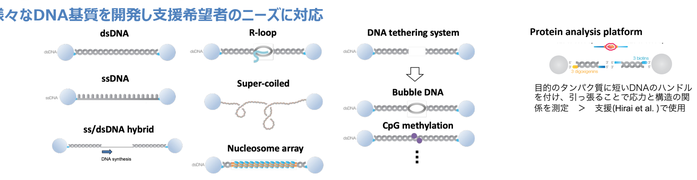


光ピンセットとは、顕微鏡下で非常に**小さな物体を捕捉・操作**する技術。

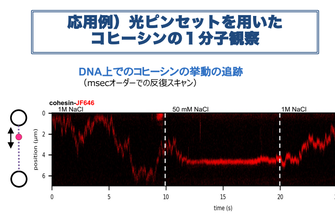
C-trapは、**光ピンセット**を共焦点顕微鏡およびマイクロ流体システムと組み合わせることで、**単一分子**の相互作用をリアルタイムで同時に**操作**、**力測定**、および**可視化**することを可能にする。

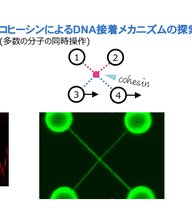


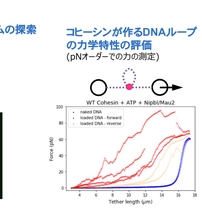
様々なDNA基質を開発し支援希望者のニーズに対応



応用例）光ピンセットを用いたコヒーシンの１分子観察

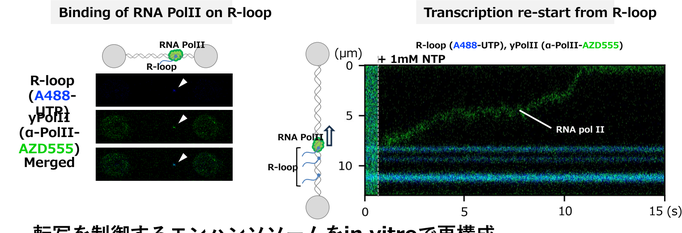




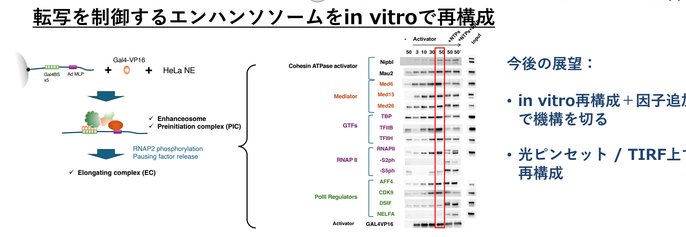


単一分子転写run-on基盤の開発 （Pol II／R-loopを同時計測）

１分子のRNA polIIの転写活性をリアルタイムで蛍光観察・評価する



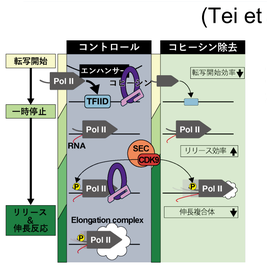
転写を制御するエンハンソソームをin vitroで再構成



今後の展望：
- in vitro再構成＋因子追加で機構を切る
- 光ピンセット / TIRF上で再構成

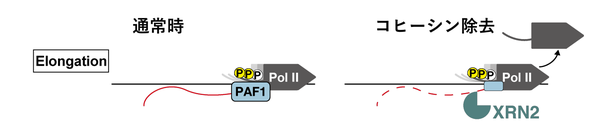
コヒーシンは転写の「ゲートキーパー」として働く
～　ゲノム高次構造と転写の20年の謎を解く　～

(Tei et al., *Nat. Comm*. 2026)



コヒーシンはプロモーター-エンハンサー間相互作用を促進することで転写開始効率を促進

転写装置と直接作用してプロモーター近傍のRNA Pol IIの一時停止（ポーズ）を安定化
（→結果、伸長複合体の成熟を促進）



- コヒーシン除去はPAF1–Pol II相互作用を弱め、転写が早期に終結する
- 転写早期終結で生産されるRNAはXRN2により分解される

CdLS等のコヒーシノパチー／がんにおける転写異常の機構理解へ

人材育成・技術移転

- **ゲノム情報学に関する教育プログラムの実施：**毎年度、研究者・博士課程学生３０名を対象に「シングルセルデータの可視化」をテーマに２週間にわたる講義・演習を実施（カロリンスカ研究所、CNRSと個別に実施）
- **支援先研究者への実験技術・解析技術指導：**支援先研究者にオンサイト／オンラインで実験手法の技術移転と、支援で得られたデータの解析技術の指導（Micro-C、scRNA-seq）
- **学会等での光ピンセットワークショップ開催：**第62回日本生物物理学会年会、第21回国際生物物理会議にてオンサイトでの実験講習を開催し、通算20名ほどが１分子観察技術を習得



