

トランスクリプトミクス分野

Division of Transcriptomics

教授
大川 恭行

Professor: Yasuyuki Ohkawa, Ph.D.

E-mail: yohkawa@bioreg.kyushu-u.ac.jp



Profile

- 岡山大学工学部卒業、大阪大学大学院医学系研究科修了
- 2003年、マサチューセッツ大学医学部・ポスドク
- 2006年、九州大学医学研究院・特任准教授 (SSP学術研究員)
- 2011年、九州大学医学研究院・准教授
- 2016年、九州大学生体防御医学研究所トランスクリプトミクス分野・教授
- 2013年、文部科学大臣表彰若手科学者賞受賞

網羅的解析手法を用いて、クロマチン構造が規定する遺伝子発現の選択機構を解明する

■研究概要

人体は200種類以上、約30兆個の細胞で形成される。細胞は、同一のゲノムより、選択的な遺伝子発現が行われることで、固有の機能を獲得し組織を形成する。ヒトゲノムプロジェクトは、ゲノム上の全塩基配列を決定し、細胞を形成する全遺伝子解析の道を拓いた。しかし、人体を構成する細胞の種類は未だ明らかでなく、ゲノム上に存在する全遺伝子の位置や数すら不明なままである。近年の高速シーケンサー技術の進展により、少数細胞を用いて数万にも及ぶ全遺伝子の転写産物、転写制御機構を網羅的に行うことが可能となった。人体を構成する全ての細胞を対象に、あらゆる遺伝子発現を解析することで、人体に存在する細胞の種類、さらに、個々の細胞において、特定の遺伝子が選択され、組織特異的な細胞を形成する発生および分化のメカニズムの解明が期待できる。遺伝子発現制御を理解するには、核内でクロマチン構造上に存在する遺伝子が、転写因子の結合を起点として、転写される一連の過程を解析する必要がある。本分野では、骨格筋細胞分化・再生の理解を目指して、生体内でのクロマチン構造パターン(クロマチンコード)の解明を行っている。クロマチンコードには、クロマチン構造を形成するヒストンの種類の選択(ヒストンバー

コード)、ヒストン修飾(ヒストンコード)に加え、ヌクレオソームの配置から、遺伝子の3次元的な配置に至る多様なパターンが存在する。しかしながら、その起点であるヒストン選択の機構については未だ不明な点が多い。従来、3種のヒストンH3.1、H3.2、H3.3が知られていたが、2015年に我々はマウス・ヒトH3バリエーション(亜種)遺伝子群14種(ヒト3種)を新たに同定した。このことは、生体内での遺伝子発現には、より複雑かつ緻密なヒストンH3の選択機構が関わっている可能性を示唆している。現在までに、これらヒストンH3バリエーションが組織特異的な幹細胞に発現することを見出し、ノックアウトマウスの網羅的な作成、エピゲノム解析技術による機能解析を進めている。また、同時に本分野は、組織特異的な幹細胞の解析を可能とする高速シーケンサー技術を駆使した1細胞レベルの各種トランスクリプトミクス解析技術の開発も進めている。クロマチン免疫沈降法によるエピゲノムプロファイリング、全転写産物の定性・定量解析、そして大規模データから有用な生物学的知見を抽出するデータ解析技術開発までを体系的に推し進めることで、トランスクリプトミクス解析技術の更なる深化を目指している。

■Research Projects

The human body comprises *circa* 30 trillion cells of more than 200 types. These cells acquire individual functions through selective expression of genes and become part of specific tissues. The Human Genome Project ushered in methodologies toward the determination of the entire sequences on the genome and the analysis of the complete set of genes. However, the knowledge of every cell type and the exact number of genes and their positions on the genome still eludes us.

Recent advances in high-throughput sequencing technologies enabled researchers to analyze gene transcripts and transcriptional regulation from a small number of cells. We might further expect to be able to enumerate cell types in the human body as well as to determine the generation and differentiation mechanisms of tissue-specific cells through the expression of particular genes. In order to understand gene expression regulations, we have launched the genome-wide analysis of transcription the whole process of which is triggered by the binding of transcription factors on chromatin.

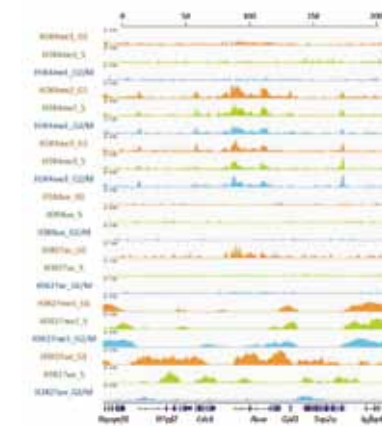
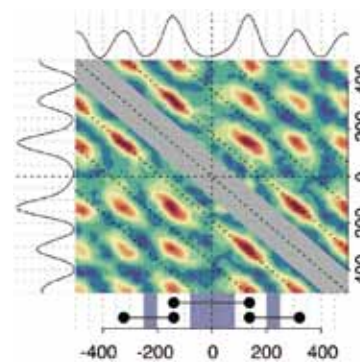
We are currently studying forms of chromatin structure which have regulatory effects ("chromatin code") on skeletal muscle differentiation and regeneration. The chromatin code breaks down to the selection of histones in nucleosomes, histone modifications, and nucleosome positioning as well as the three-dimensional arrangement of genes; the mechanism of histone selection is particularly not well understood. In 2015, we identified 14 further human/mouse histone H3 variants in addition to the established variants H3.1, H3.2 and H3.3, suggesting that gene expression in an organism involves a complex and meticulous mechanism of histone H3 selection. Thus far, we have discovered that these histone H3 variants are

expressed in tissue-specific stem cells and have been conducting functional analysis thereof through the comprehensive preparation of knock-out mice as well as epigenomic and gene expression profiling.

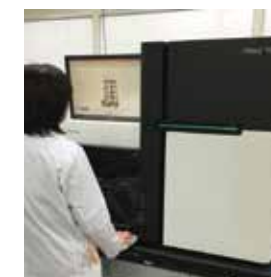
Since the subtle nature of tissue-specific stem cell function might be invisible to the existing methodologies, we are concurrently working on the development of transcriptomics technologies at single-cell resolution as well as a low-input epigenomic profiling technique without the use of chromatin immunoprecipitation, which are expected to further widen research possibilities in the field of transcriptomics.

■Major Recent Publications:

1. Maehara K., Tomimatsu K., Harada A., et al. Modeling population size independent tissue epigenomes by CHIL-seq with single thin sections. *Mol. Syst. Biol.* 17(11): e10323, 2021.
2. Honda M., Oki S., Kimura R., et al. High-depth spatial transcriptome analysis by photoisolation chemistry. *Nat. Commun.* 12(1): 4416, 2021.
3. Handa T., Harada A., Maehara K., et al. Chromatin integration labeling for mapping DNA-binding proteins and modifications with low input. *Nat. Protoc.* 15(10): 3334-60, 2020.
4. Harada A., Maehara K., Handa T., et al. A chromatin integration labelling method enables epigenomic profiling with lower input. *Nat. Cell Biol.* 21(2): 287-96, 2019.



スケールの大きな研究で、技術とサイエンスを共に高める



Teaching Staff



准教授
原田 哲仁
Associate Professor:
Akihito Harada, Ph.D.



助教
前原 一満
Assistant Professor:
Kazumitsu Maehara, Ph.D.



助教
富松 航佑
Assistant Professor:
Kosuke Tomimatsu, Ph.D.