

「高解像度クロマチン構造解析によるヒト疾患のエフェクター遺伝子解析」

三次元のヒトゲノム空間配置（3D ヒトゲノム）を高塩基解像度で明らかにすることで、遺伝子発現制御メカニズムやヒト疾患発症メカニズムの解明に寄与できる。近年、大規模なゲノムワイド関連解析（GWAS）により、ヒト疾患に関わるゲノム座位がどんどん見つかった。しかし、どのような分子パスウェイで疾患発症につながるのか十分に理解されていない。ヒト疾患に関わる DNA 多型・変異の多くは、細胞種特異的に活性化するエンハンサーに見いだされる。エンハンサーは遺伝子の発現を遠位から増強するシス制御配列である。我々は、独自のゲノム解析法を開発することで、多様な CD4 陽性 T 細胞で活性化しているエンハンサー地図を構築してきた。そして、自己免疫性疾患の GWAS データと統合することで、自己免疫性疾患に関連する数百の CD4 陽性 T 細胞エンハンサーを同定している。本研究では、これらの疾患関連エンハンサーの標的遺伝子を同定し、ヒトの疾患経路の重要な手がかりを得るために、CD4 陽性 T 細胞に対して 3D ヒトゲノム解析を大規模に行った。具体的には、Micro-C 法をヒトの primary の CD4 陽性 T 細胞に対して適用し、ゲノムワイドにクロマチンの相互作用をマッピングした。さらに、プロモーター領域をキャプチャーするプローブによる濃縮を加えることで（Capture Micro-C 法）、高塩基解像度のエンハンサーとプロモーターの連結を網羅的に同定した。これらのデータを統合的に解析することで得られつつある最新の知見についてディスカッションする。