

PRESS RELEASE



2026年2月18日

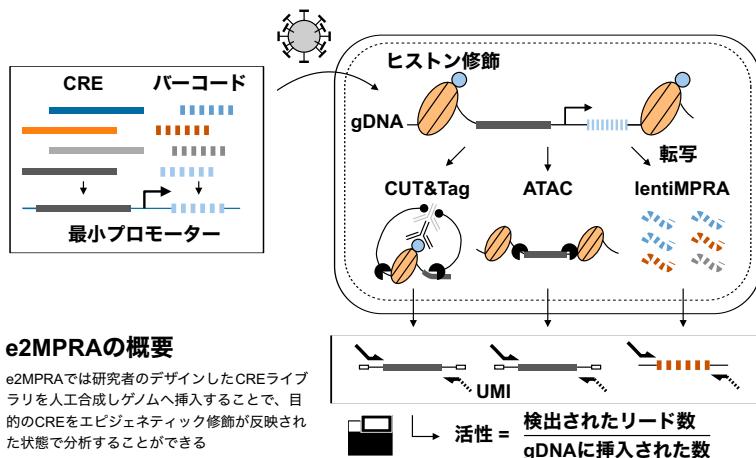
新技術 e2MPRA: 遺伝子発現制御原理の解明へ前進 - 遺伝子スイッチのエピジェネティック状態を大規模並列的に理解する -

概要

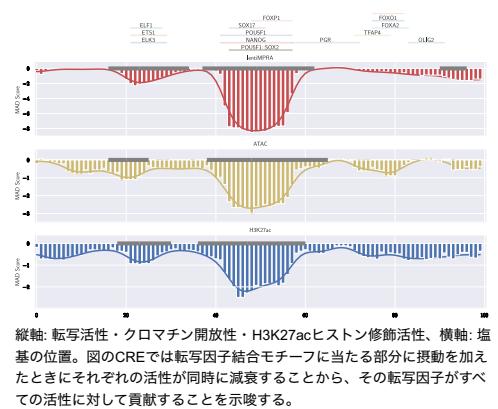
京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点 (WPI-ASHBi) 張 子聰研究員、井上 詞貴特定准教授らの研究グループは、シス制御配列における変異が転写活性およびエピジェネティック状態^{注1}に与える影響を同一サンプルで大規模並列に定量する新技術を開発しました。

DNAには私たちの「部品」である遺伝子の他に、その遺伝子を「いつ・どこで・どれだけ」使うのかを指示するシス制御配列 (cis-regulatory element; 以下 CRE) が記されています。遺伝子の配列は個人間でほとんど変わりませんが、CREはより多くの変異を持ち、その違いは個人間の姿形の違いや疾患リスクの主要因の一つになります。CREは転写因子^{注2}の足場となり、DNAのエピジェネティック状態を変えることで遺伝子の発現量を調節します。そのためCREのエピジェネティック状態を計測することでCREがどのようなメカニズムで遺伝子発現を調節し、変異によってその機能がどのように変化するのかを検出することができます。しかし、既存のエピジェネティック状態の計測手法はゲノム全体のデータを取得するの得意とする一方、変異の影響を調べるには多くの労力が必要でした。そこで本研究では、CREの変異の影響を大規模に計測できる新手法 enrichment followed by epigenomic profiling MPRA (e2MPRA)を開発しました。提案手法の実証試験において設計した約1万個のCREの転写活性・クロマチン開放性・H3K27acヒストン修飾活性を計測した結果、それぞれのエピジェネティック状態における変異の影響に加え転写因子同士の役割分担や協同効果など、転写制御における様々な法則性を明らかにしました。

本成果は、2026年1月14日（英国時間）に Accelerated Article Preview 版が、2月17日（日本時間2月18日）に校正版が国際学術誌「Nature Communications」に掲載されました。



既知のCREへ摂動を加えた例



<研究の背景>

DNA には生命の設計図として、体をどのように形作るかに関する情報が記されています。一般に「遺伝子」はタンパク質をコードする領域を指し、生物の「部品」に相当します。一方、個体を形作るには、遺伝子を「いつ・どこで・どれだけ」使うかを指示する領域も必要であり、これらは CRE と呼ばれます。ヒトゲノムには遺伝子が約 2 万～2 万 5 千個存在するとされますが、CRE の全容は未解明であり、現在同定されている候補だけでも約 100 万個にのぼります。さらに、遺伝子配列は個人間で大きくは変わらないのに対し、CRE はより多様であるため、CRE の差異が形質差（姿形や体質など）の主要因の一つになると考えられています。

CRE は、クロマチンの開閉状態やヒストン修飾などのエピジェネティック状態を介して遺伝子発現を制御します。CRE 上の配列差（変異）はこれらを変化させ、結果として遺伝子の発現に影響します。したがって、CRE に対応するこのようなエピジェネティック状態を定量することは、CRE がどこに存在し、どの程度機能しているかを推定するうえで重要です。

エピジェネティック状態を定量する代表的手法としては、ATAC-seq や ChIP-seq, CUT&Tag が広く用いられています。これらの手法はゲノム全域を対象に測定できるため、細胞の全体像を把握するうえで有用です。しかし、CRE 上の特定の変異がエピジェネティック状態、ひいては転写制御をどのように変化させるかを詳細に評価する用途には、注目する領域に変異を導入した細胞を変異ごとに作製する、あるいは当該変異をもつ個体由来細胞を用意する必要があり不向きでした。

<研究手法・成果>

本研究では、CRE に対する多様な変異の効果を同一条件下でまとめて測定する技術として、e2MPRA を開発しました。本技術により、CRE 上の変異が及ぼすエピジェネティック状態変化を大規模に評価することが可能となりました。

e2MPRA は、CRE の転写活性を大規模並列に測定する lentiMPRA 技術を拡張し、転写活性に加えてエピジェネティック状態（例：クロマチン開放性、ヒストン修飾）も並列に定量できるようにした技術です。

lentiMPRA では、合成した CRE の下流に転写量を測定するタグとしてバーコード配列を付与した DNA ライブラリを、レンチウイルスで染色体内に挿入することで、数万規模の CRE の転写活性を測定します。

e2MPRA では、転写活性に加えエピジェネティック状態も同一条件下で定量することを可能とし、両者を対応付けて評価できるようにしました。

手法の有効性を検証するため、本研究では (i) 転写因子結合モチーフを体系的に組み合わせた合成 CRE ライブラリ、および (ii) 既知の CRE に対して様々な塩基置換を網羅的に導入したライブルリの 2 種類合計約 1 万配列を作製し、e2MPRA を実施しました。そして各配列について転写活性・クロマチン開放性・活性型ヒストン修飾である H3K27ac を定量し、比較しました。

その結果、(i) では、転写活性を上げる一方でエピジェネティック状態に明確な変化を伴わないモチーフ配列と、クロマチン開放性の上昇に寄与する配列を区別して評価できることを示しました（例：PPARA はクロ

マチン開放性に寄与する一方、XBP1 は主として転写活性を上げる傾向)。さらに、転写因子同士の協働効果による転写活性の上昇や、転写因子結合モチーフの順番による転写活性の変化といったシス制御配列における様々な転写因子結合モチーフの法則を明らかにしました。この結果は、従来の解析では切り分けが難しかった転写因子の役割を、転写活性とエピジェネティック状態の両面から定量的に比較できることを意味し、転写制御機構の理解度を高めます。

(ii) では、既知の CRE にわずかな変化を加えることで、当該 CRE の機能部位と変異の影響を可視化しました。例えば幹細胞の維持に重要な POU5F1::SOX2 結合モチーフを含む領域では、同モチーフの変異が転写活性を変えるだけでなく、クロマチン開放性や H3K27ac にも影響し得ることを示しました。一方、YY1 モチーフは、その変異が転写抑制とともにクロマチン開放性の上昇にも関与し得ることが示されました。これらの結果は、CRE 上の変異が転写活性・クロマチン開放性・ヒストン修飾において多角的な影響を及ぼし得ることを示しており、遺伝子発現機構を解明する上で、異なるレイヤーのエピジェネティック状態を並列に解析する意義を明確にしています。

<展望>

本研究で開発された e2MPRA は、任意の CRE の転写活性とエピジェネティック状態を同時に定量し、転写制御の分子機構を両面から検証可能にする点に意義があります。本技術により、従来は解析が困難であった転写因子の役割分担の解明や、ヒト多型・疾患に関わる分子機構理解への貢献が期待されます。

一方で、本手法はベクター上で最小プロモーター上流に配列を配置する設計であり、エンハンサー・プロモーター相互作用や 3D ゲノム構造に依存する現象は直接解析対象にできません。また、検出感度の制約から現状では 100 bp 程度の短い要素が主対象であり、長大な要素（例：スーパー・エンハンサー）には不向きです。そのためさらなる改良が必要です。

<研究プロジェクトについて>

本研究は、以下の支援を受けて実施されました。

- 日本学術振興会 科学研究費助成事業・若手研究 「新規エピジェネティック修飾活性定量手法によるシス制御配列の転写制御機構の解明」(JP24K18101) (張子聰)
- 日本学術振興会 科学研究費助成事業・基盤研究 (B) 「ヒト特性に関わるノンコーディング変異の網羅的同定」(JP24K02004) (井上詞貴)
- 日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業 (PRIME) 性差・個人差の機構解明と予測技術の創出「飽和変異 MPRA による遺伝子発現制御領域の 1 塩基解像度機能解析と予測」(JP24gm7010002) (井上詞貴)

<研究者のコメント>

2022 年にようやくヒトゲノムは全配列が解読されました。ヒトゲノム解読後の課題は、個体間の多様な配列差が遺伝子発現や表現型の違いへ至る分子機構を理解することです。本研究で開発した e2MPRA は、シス制御配列の変異が転写活性とエピジェネティック状態に及ぼす影響を同一条件下で並列に定量できるので、個人差や疾患リスクの分子機構を解明するための基盤技術となることを期待します。(張子聰)

<用語解説>

- 1. エピジェネティック状態:** DNA を読むための目印。DNA は普段ヒストンというタンパク質に巻きつきクロマチンと呼ばれる構造をとっている。この目印がついている部分の DNA は解かれたり（クロマチン開放）凝縮したり（クロマチン凝集）して高次の構造を取る。DNA が解かれた部分には転写因子などのタンパク質などが結合でき、機能部位として使用される。対して、DNA が凝縮した部分は機能しなくなる。さらに DNA はアセチル化 (H3K27ac) やメチル化などの化学修飾によってもその機能が調整されている。体の細胞はほぼすべての同じ DNA を持つが、エピジェネティック修飾が異なることで皮膚や神経、筋肉などの様々な細胞となる。
- 2. 転写因子:** DNA の特定の配列（結合モチーフ）に結合して遺伝子の転写がどれだけ起きるのかを調節するタンパク質。多くの場合シス制御配列中に存在し、RNA 転写酵素や他の因子が転写を開始しやすくしたり逆にそれらを阻害する役割を持つ。シス制御配列内における転写因子同士の力関係でそのシス制御配列がどれくらい強く遺伝子を駆動するのかが決まる。

<論文書誌情報>

Zhang, Z., Georgakopoulos-Soares, I., Bourque, G., Ahituv, N., & Inoue, F. (2026). Simultaneous epigenomic profiling and regulatory activity measurement using e2MPRA. *Nature Communications.* 17. <https://doi.org/10.1038/s41467-026-68422-3>