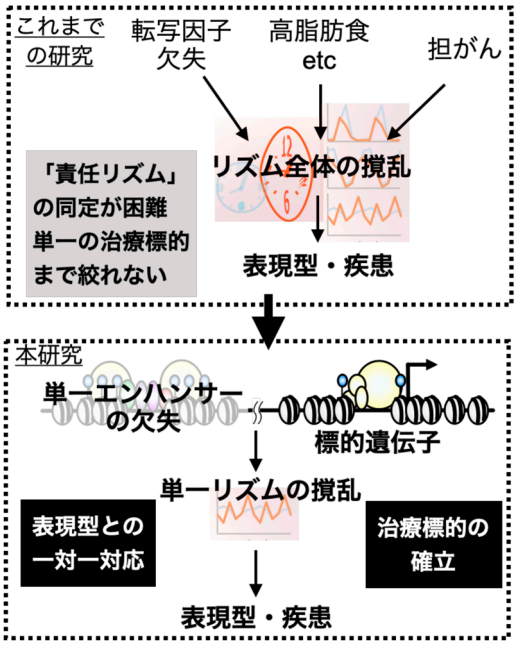
134　肝臓の恒常性を制御する新規非コードDNA領域の研究	河岡　慎平

【目的】多数の遺伝子の発現リズムにより形成される概日リズムは、肝臓の恒常性を支える重要な機構の一つである。肝臓においては、少なくとも 10%の遺伝子がリズミカルに発現する。概日リズム遺伝子が適切な時刻に適切な量で発現することは、肝臓が食事等の時刻依存的なイベントに効率よく適応し、恒常性を保つことに重要であると考えられている。概日リズムの破綻は、肝臓の恒常性の破綻、ひいては肝疾患を招く直接の要因となりうる。実際、肝疾患など、肝臓の恒常性が破綻した状態では、概日リズム遺伝子の発現パターンの撹乱が認められることが多い。我々も、担がん個体の肝臓において概日リズムが破綻し、さまざまな生理的異常が生じることを発見している。しかし、現時点では、「どの」遺伝子の「どのような」パターンの撹乱が肝臓の恒常性を破綻させるのか、という問題を解決することが難しい。概日リズムに実験的に介入する場合、転写因子の欠失や高脂肪食などによるストレスの負荷を用いることが常法である。この場合、多数の概日リズム遺伝子の発現パターンが異常となるため、個々の発現パターンと表現型・疾患とを一対一に対応させられない。以上から、概日リズムの破綻を伴う疾患の直接の原因となる単一遺伝子のリズム（責任リズム）を同定することは容易ではなく、責任リズムに基づく治療標的を同定することも困難であった。そこで、本研究では、単一遺伝子のリズミックな発現変動が肝臓の恒常性を制御するメカニズムを明らかにすることを目指した。
【方法】本研究の目的を達成するために、エンハンサー欠損法を用いた。エンハンサーとは、標的遺伝子がいつ・どこで・どのくらい発現するかを規定する非コード DNA 領域の総称である。マウスやヒトのゲノムには 10 万種類以上のエンハンサーが存在するとされ、適時・適所での遺伝子発現を可能にしている。本研究では、エピゲノム解析によって、単一の遺伝子のリズミカルな発現に必要なエンハンサーをリストアップし、ゲノム編集によって当該エンハンサーを欠失させることで、単一の遺伝子のリズムのみを喪失させることを試みた。
【結果】肝臓における単一遺伝子のリズミカルな発現に必要なエンハンサーを同定し、本エンハンサーを欠失させた新規マウス系統を確立した。さらに、本マウスを分析することによって、本リズムが肝臓の恒常性維持に重要であることを発見した。以上を要するに、肝臓の恒常性維持に必要な新しいエンハンサーを同定し、その機能を明らかにした。

本研究の概念図